



Superintendencia de
Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. presentó petición de divisional bajo el número de solicitud NC2023/0000416, correspondiente a la solicitud internacional PCT/US2016/067280 del 16 de diciembre de 2016 titulada “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS DE PROTEÍNA”, la cual fue admitida a trámite asignándole el N° NC2023/0002915, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° NC2018/0005920, la cual se beneficia de la fecha de presentación 16 de diciembre de 2016 y de la fecha de prioridad invocada 16 de diciembre de 2015 en ella.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 830 el 20 de junio de 2018, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A., la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció lo siguiente.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor sostiene lo siguiente: *“La solicitud colombiana en trámite NC2018/0005920, se refiere a composiciones y métodos para formular proteínas estables en un período de tiempo prolongado, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos: En primer lugar, la solicitud carece de concisión ya que a pesar de que presenta 38 reivindicaciones, estas no definen específicamente las características técnicas del método para fabricar un polvo farmacéutico formulado, ya que la solicitud abarca términos amplios y que la materia se extiende hacia límites mayores a los evaluados y realmente determinados”.*

Continúa afirmando que *“Adicional a lo anterior, la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad por cuanto no se definen técnicamente los componentes del método ni una secuencia de pasos determinada (...) las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante parámetros y variables del estado según se requiera a una condición final”.*

Por otra parte, el opositor sostiene que *“La solicitud además falla en sustentar todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones en la descripción debido a que en la misma no se divulgan todos los estabilizantes térmicos o las glicoproteínas reclamadas y además se incluyen otros agentes mediante sus propiedades funcionales*



Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

tales como amortiguador, tensioactivo no iónico, polímero biodegradable, entre otros; así la cosas, las reivindicaciones no encuentran soporte en la descripción”.

Continúa argumentando que “(...) la solicitud no solo comprende diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, sino que además incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar a un método ya bastante amplio, diferentes procedimientos que implican componentes variados que incumplen con comprender funciones y estructuras similares a la aportada por la descripción de la presente solicitud. Así las cosas, la materia de las reivindicaciones y en general la solicitud en estudio no puede ser objeto de patente pues incumple las normas mínimas de presentación, como es la claridad, concisión, soporte, unidad de invención y no patentabilidad contraviniendo la Decisión 486”.

Con respecto a la novedad y el nivel inventivo el opositor afirma que: “la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio:

- La Publicación US2007/0298116A1, titulada “**Amorphous, spraydried powders having a reduced moisture content and a high long-term stability**” (...) con fecha 2007-12-27. Esta publicación objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que describe polvos amorfos secados por pulverización que contienen una sustancia activa farmacéutica y un agente formador de matriz, preferiblemente un polímero, azúcar o alcohol de azúcar en una cantidad de aproximadamente 20% – 60 % (p/p) y los polvos tienen un contenido de humedad que es menor que 1,2 % (p/p), preferiblemente menor que 1 % (p/p), también revela formulaciones en polvo que comprenden, e.g. 70/25/5 hulgG1/manitol/isoleucina formada por secado por pulverización de soluciones que comprenden 1750mg de glicoproteína (16.05mL de c=109mg/ml), 625mg de manitol y 125mg de isoleucina, que corresponden a una relación másica de 5:1. 8:0.36, en donde 5:1,8 entran dentro del alcance de las reivindicaciones, también, la solución comprende tampón de histidina/glicina:
- La patente US6284282 B1, titulada “**Method of spray freeze drying proteins for pharmaceutical administration**” (...), con fecha 2001-09-04. Esta publicación enseña un proceso con secado por pulverización que implica la atomización y calentamiento de una solución que comprende 3,5 mg de IgG. 1mg de manitol en 1.0 mL de tampón de citrato 2mM y
- La patente US6019968 titulada: “**Dispersible antibody compositions and methods for their preparation and use**” (...), con fecha 2000- 02-01.

Por último, el opositor concluye que: “En resumen, las características técnicas esenciales de la solicitud corresponden con las mismas determinadas por los documento del estado de la técnica analizados, motivo por el cual no puede atribuirse novedad al método para fabricar un polvo farmacéutico formulado descrito, adicionalmente, al no presentar un efecto sorprendente resultante de dichas características estructurales, las reivindicaciones dependientes no aportan un carácter novedoso o inventivo a lo solicitado.

En consecuencia, rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene”.

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

Respuesta del solicitante a los argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante manifiesta que se encuentra en desacuerdo con todas y cada una de las conclusiones de la sociedad opositora, precisando los siguientes argumentos:

- Con relación a las reivindicaciones, el solicitante expresa que la materia reclamada está totalmente soportada en la descripción. Menciona que la sociedad opositora afirma que el pliego utiliza términos imprecisos como por ejemplo *“donde el polvo formulado no está completamente seco”*, al respecto, refiere que esta expresión fue modificada indicando el porcentaje de agua del polvo farmacéutico. Además, el solicitante argumenta que la solicitud sí soporta los términos *“amortiguador”*, *“tensioactivo no iónico”* y *“polímero biodegradable”* en los párrafos [0048], [0051] y [0105] respectivamente, donde se presenta una definición y lista de ejemplares, por lo que dichos términos corresponden a una adecuada generalización y son ampliamente conocidos en el estado del arte. El solicitante también señala que la reivindicación independiente relacionada con el método para fabricar un polvo farmacéutico incluye todas las etapas y características técnicas esenciales para que una persona normalmente versada en la materia pueda llevar a cabo dicho método sin requerir ningún esfuerzo adicional a su conocimiento técnico, y que, cualquier otra característica corresponde a características opcionales que se refieren a modalidades específicas de la invención. Por lo tanto, considera que el pliego reivindicatorio es completamente claro y conciso.

- En cuanto a la descripción refiere que esta sustenta toda y cada una de las realizaciones de las reivindicaciones, puesto que incluye ejemplos, definiciones y listados de términos relacionados con la invención, como lo especifica el párrafo [0145], ejemplo 3, donde se demuestra la estabilidad de la formulación. Además, indica que la descripción define varias realizaciones específicas sustentadas y desarrolladas, de manera que un experto en la materia sería capaz de reproducirlas, por lo tanto, considera que las reivindicaciones están debidamente soportadas en la descripción.

- El solicitante manifiesta su desacuerdo con la afirmación de la sociedad opositora relacionada con la unidad de invención, puesto que las reivindicaciones se dirigen a un método para fabricar un polvo farmacéutico formulado, en el cual, la naturaleza de los estabilizadores térmicos no afecta a la unidad de la invención de esta solicitud, teniendo en cuenta que no existen tales categorías mencionadas por la sociedad opositora, sino que, por el contrario, toda la invención se encuentra directamente relacionada por el mismo concepto técnico inventivo.

- Respecto a la novedad y nivel inventivo el solicitante expresa que la materia de la solicitud no había sido divulgada ni sugerida por los documentos citados por la oposición.

(i) El documento D1 US2007/0298116 define que *“el polvo resultante debe ser secado posteriormente al vacío a una temperatura superior a 15 °C e inferior a 60 °C”*. Por el contrario, la presente invención define claramente que el polvo no es sujeto de secado secundario (o secado posterior). Adicionalmente, el documento D1 no describe que el polvo farmacéutico formulado debe tener una tasa de agregación inferior al 5% por $\text{mes}^{1/2}$, de manera que la invención es novedosa en vista de dicho documento.

(ii) El documento D2 US 6,284,282 menciona que el método de secado por aspersión es aplicado a todas las formulaciones de dicho documento, el cual es utilizado únicamente para compararlo con el secado por congelación para la rhDNasa pura y el anticuerpo antiIgE puro, pues el objeto de la invención del documento US 6,284,282 es la liofilización por pulverización. Además, D2 no describe un método que produzca un *“polvo*

Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

farmacéutico formulado con una tasa de agregación inferior al 5% por mes^{1/2} a diferencia de la presente invención.

(iii) El documento D3 US 6,019,968 no revela un polvo farmacéutico formulado con una tasa de agregación inferior al 5% por mes^{1/2} a diferencia de la invención de la presente solicitud, por lo que la invención es novedosa sobre dicho documento.

- Por otro lado, el solicitante indica que, en cuanto al nivel inventivo, las reivindicaciones son inventivas ya que los documentos citados solos o en combinación no enseñan ni sugieren un polvo farmacéutico con una tasa de agregación inferior al 5% por mes^{1/2}, por lo que no abordan o reconocen el problema técnico del que trata la solicitud, relacionado con la agregación en el tiempo de las composiciones farmacéuticas.

- Finalmente, el solicitante concluye que la materia que conforma la divulgación cumple los requisitos de patentabilidad establecidos por la legislación vigente, solicitando el beneficio de patente a la presente solicitud, anexando de igual manera un nuevo pliego reivindicatorio.

Respuesta de la Oficina

- Con relación a los aspectos de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, esta Oficina manifiesta que el solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0008177 el 23 de junio de 2021, en el que se restringe el alcance de la solicitud, ya que el activo del polvo farmacéutico es una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF como el aflibercept, el estabilizante térmico es seleccionado de manitol, isoleucina, prolina y combinaciones de los mismos, el excipiente adicional es monolaurato de polioxietilen sorbitán, y el amortiguador es seleccionado de fosfato, histidina y acetato, los cuales se encuentran debidamente sustentados en la descripción (pág. 22, 23 y 53, párrafos [00048], [00051] y [000105]) y en las diferentes realizaciones de la solicitud (Tabla. 1 a 3) (Ej. 1 a 5). Además, se han retirado de las reivindicaciones expresiones imprecisas como *“donde el polvo formulado no está completamente seco”*. Adicionalmente, esta Oficina encuentra que el método para fabricar el polvo farmacéutico incluye etapas claramente definidas con sus parámetros o condiciones técnicas como la temperatura de entrada entre 100 a 130°C y la temperatura de salida no superior a 55°C, de modo que el capítulo reivindicatorio presenta el debido soporte para que una persona con conocimiento técnico en la materia pueda llevar a cabo el método de preparación y obtener así el polvo reclamado.

- Por otro lado, se aclara que las reivindicaciones sí presentan unidad de invención, aunque las estructuras químicas de los estabilizantes térmicos difieren, las diferentes realizaciones resuelven el mismo problema técnico objetivo y presentan características técnicas en común, como son la obtención de un polvo farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF estable a concentraciones altas con velocidades de agregación inferiores al 5% por mes^{1/2}.

- En cuanto a la novedad y nivel inventivo del objeto de la solicitud, esta Oficina presenta las siguientes consideraciones sobre cada uno de los documentos citados por el opositor:

El documento US2007298116 se refiere a la preparación de polvos que contienen manitol y una proteína/péptido como un anticuerpo, mediante secado por pulverización y secado posterior (pág. 1, [párr. 0002]). Se aclara que este documento no afecta la novedad pues el polvo de la solicitud comprende una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF y un

Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

excipiente como monolaurato de polioxietilen sorbitán, los cuales no se encuentran divulgados explícitamente en el documento.

El documento US6284282 está dirigido a métodos y composiciones que comprenden formulaciones liofilizadas por pulverización de proteínas terapéuticas (pág. 14, col. 3, lín. 53 a 55). Aunque se describe un proceso de secado por pulverización como método comparativo del proceso de liofilización por pulverización (pág. 20, col. 15, Ej. 1), el polvo farmacéutico obtenido solo contiene rhDNase o rhMAb con manitol o trehalosa (pág. 23, col. 22, Tabla. 4), de manera que no comprende una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF, un estabilizante térmico y un excipiente como el monolaurato de polioxietilen sorbitán. Adicionalmente, solo se refieren los tamaños de partículas obtenidos con el proceso de secado por pulverización sin mencionar la velocidad de agregación de los polvos obtenidos.

El documento US6019968 tampoco afecta la novedad de la solicitud pues enseña composiciones de anticuerpos en polvo seco dispersables y un método de secado por aspersión (pág. 6, col. 1, lín. 15 a 20), donde la temperatura de entrada se encuentra entre 98 a 105°C y temperatura de salida está entre 64 y 67°C (pág. 11, col. 12, lín. 30 a 40), por lo tanto, el documento no enseña específicamente una composición que comprenda una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF, un estabilizante térmico y un excipiente como el monolaurato de polioxietilen sorbitán, así mismo, las condiciones operacionales del método de preparación del polvo difieren a las de la solicitud, y el documento no menciona o enseña de qué manera se pueden obtener polvos farmacéuticos con tasas de agregación inferiores al 5% por mes^{1/2}.

De acuerdo con lo anterior, esta Oficina manifiesta que el objeto reclamado en la solicitud es nuevo. Sin embargo, carece de nivel inventivo ya que el documento US20070298116 menciona un proceso de secado por pulverización, donde los polvos amorfos secados contienen proteínas o péptidos que son estables en almacenamiento (Pág. 1, Párr. [0002], [0005]; Pág. 2, Párr. [0020], Párr. [0022], Párr. [0023]; pág. 4, párr. [0049]; pág. 5, párr. [0057]; pág. 9, párr. [0079], [0084]; pág. 16, ejemplo 1-6; pág. 17, ejemplo 6; pág. 18, Reiv. 30 y 38). Este documento menciona el estabilizante térmico manitol o isoleucina, menciona un tensioactivo no iónico, el secado por aspersión o atomización. Por lo tanto, este documento citado por el opositor y sus argumentos afectan la patentabilidad de la solicitud y se considera la oposición fundada.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 12973 el 31 de julio de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2023/0002915 el 11 de diciembre de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 19 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

Que de acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se tendrán en cuenta las reivindicaciones 1 a 17 del radicado N° NC2023/000041 el 11 de diciembre de 2023.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 17 incluidas en el radicado bajo el N° NC2023/0002915 del 11 de diciembre de 2023, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un aumento de concentraciones de la proteína terapéutica para facilitar el suministro de grandes cantidades de fármaco en una pequeña cantidad de espacio, reduciendo la cantidad de excipientes que ayude a estabilizar la proteína.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea composiciones y métodos para elaborar formulaciones de proteína terapéutica que se mantengan estables y activas biológicamente durante un período de tiempo prolongado.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan la siguiente observación:

Las reivindicaciones 1 a 9 no son claras porque se refieren a las siguientes frases: “(...) el polvo farmacéutico formulado tiene un contenido de humedad de 3% a 6% p/p (...)” y “(...) relación de densidad compactada sobre densidad aparente que es inferior a 1,5”, las cuales son resultados a alcanzar y no definen al método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de diciembre de 2015, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20070298116	“Amorphous, spray-dried powders having a reduced moisture content and a high long-term stability”	27 de diciembre de 2007
D2	US20080071064	“Tempering”	20 de marzo de 2008

D1¹ divulga procesos para preparar polvos amorfos secados por aspersión que contienen proteínas o péptidos que son estables en almacenamiento (Pág. 1, Párr. [0002], [0005]; Pág. 2, Párr. [0020], Párr. [0022], Párr. [0023]; pág. 4, párr. [0049]; pág. 5, párr. [0057]; pág. 9, párr. [0079], [0084]; pág. 16, ejemplo 1-6; pág. 17, ejemplo 6; pág. 18, Reiv. 30 y 38).

D2² divulga un método de cristalización controlada de polvo, particularmente polvo secado por aspersión. El documento menciona varias estrategias para optimizar la fluidez de los polvos (antecedentes). Además, el documento se refiere a un método para aumentar, mantener o minimizar la reducción de la fluidez (FPF) de un polvo, particularmente mientras se mantiene la estabilidad de la sustancia, un método para mejorar las propiedades aerodinámicas de un polvo y un método para mejorar el llenado. un polvo, particularmente un polvo secado por aspersión. El método descrito se refiere al llenado volumétrico y dependiente de la masa, p. con una pipeta, un rodillo de llenado o un dispensador por gravedad. La capacidad de llenado mejorada gracias a una etapa de templado adicional se caracteriza porque, como resultado de la mejora consiguiente de la capacidad de fluidez y la reducción de la carga electrostática de los polvos, se reducen los tiempos de llenado y se mejora la precisión de llenado (Resumen; Pág. 6, Párr. [0099]; Pág. 8, Párr. [0143]-[0148]; Pág. 9, Párr. [0165]-[0173]; Pág. 11, Tabla 1; reivindicaciones).

Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2023/0002915 del 11 de diciembre de 2023) refiere a: *“Un método para preparar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína que contiene Fc, en el que el método comprende los pasos de (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034202048/publication/US2007298116A1?q=US20070298116>

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2008071064A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20080320&DB=&locale=en_EP



Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método para preparar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína que contiene Fc, en el que el método comprende los pasos de	Métodos de preparación de polvos amorfos de péptido o proteína: es un factor de crecimiento, una enzima o un anticuerpo (pág. 8 y 9, párr. [0068]-[0070] y [0080]-[0082])	Método para preparar polvos farmacéuticos de una proteína de fusión (Fc) como IgG1 (Resumen; Pág. 6, Párr. [0099]; ejemplos)
a) atomizar una solución acuosa mediante un secador por pulverización, en donde el secador por pulverización tiene una temperatura de entrada de 120°C y una temperatura de salida de 55°C	Atomizar la solución acuosa: que comprende: (pág. 9, párr. [0084]) Preferiblemente por debajo de 105°C temperatura de entrada 60°C temperatura de salida (Pág. 2, Párr. [0022])	Secado en spray Temperatura de entrada: 120°C Temperatura de salida: 90°C (Pág. 11, párr. [0199])
b) Calentar una solución acuosa atomizada, en donde la solución acuosa atomizada comprende:	Calentar una solución acuosa atomizada (pág.15, párr. [0142]-[0143])	Calentar una solución acuosa atomizada (Ejemplos)
i) un estabilizador térmico El estabilizador térmico: sacarosa, trehalosa, manitol , isoleucina , prolina	Un estabilizador térmico: manitol concentración 25%-60% o isoleucina en una concentración de 1%-99% (Pág. 9, Párr. [0079])	Estabilizador térmico: seleccionado de: Polisacáridos, sacarosa, manitol, fenilalanina (Pág. 6, Párr. [0111]; Pág. 9, Párr. [0173]; Pág. 10, Párr. [0192]; ejemplos)
ii) 50 – 180 mg/mL de una proteína que contiene Fc en una relación de masa de o entre 1:5-2:5	Proteína: inmunoglobulina IgG1 humana entre 30% al 100% p/p (Pág. 16, Ej. 1-6)	Proteína que contiene Fc: inmunoglobulina IgG1 (Pág. 9, Párr. [0173]; Ejemplos)
iii) 0,01-0,2% (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán	Tween 20 entre 0,01%-0,1% p/p (corresponde a monolaurato de polioxietilen (20) de sorbitán) (Pág. 5, Párr. [0057])	No menciona
c) suspender el polvo farmacéutico formulado en una solución orgánica que comprende un polímero biodegradable, en donde la concentración del polímero biodegradable en la alimentación interna del secador por pulverización es ≤ 10 % (p/v) y la concentración del polímero biodegradable en la alimentación externa del secador por pulverización es ≤ 25% (p/v)	Según otra realización, el agente formador de matriz y la sustancia activa farmacéutica se disuelven en soluciones de pulverización separadas pero se pulverizan juntas. (Pág. 10, Párr. [0087])	También es posible recubrir las partículas secadas por pulverización con una película hidrófoba en una etapa separada (Pág. 1, párr. [0008]) Recubrimiento in situ: un enfoque para la modificación de partículas y la encapsulación de proteínas durante el secado por aspersión (Pág. 10, párr. [0196])
d) Llenar los viales con el polvo farmacéutico formulado	disposición del polvo resultante en viales (Pág. 15, Párr. [0145])+	Llenado de los viales con el polvo farmacéutico (Resumen; antecedentes; Pág. 9, Párr. [0169]; ejemplos; reivindicación 16)
c) Almacenar los viales llenos	Almacenar (Resumen; Párr. [0023]; pág. 9, párr. [0079], [0084]; pág. 16, ejemplo 1-6)	Almacenar los viales llenos; superior a 3 meses o 6 meses (Pág. 1, Párr. [0014]; Pág. 8, Párr. [0143]-[0148])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga métodos de preparación de polvos amorfos secados por aspersión de péptido o proteína, donde dicho polipéptido o proteína es un factor de



Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

crecimiento, una enzima o un anticuerpo (pág. 18, Reiv. 30); si es inmunoglobulina humana IgG1 puede contener desde 60% p/p (pág. 16, ejemplo 3) hasta 100% p/p (pág. 16, ejemplo 6). Dicho método comprende: atomizar la solución acuosa (pág. 9, párr. [0084]) que comprende un estabilizante como el manitol en una concentración de preferiblemente del 25%-60% o isoleucina en una concentración de 1%-19.99% (pág. 9, párr. [0079]), un péptido o proteína que puede ser inmunoglobulina IgG1 humana entre 30%-100% p/p (pág. 16, ejemplos 1 a 6) y Tween 20 entre 0.01-0.1% p/p (pág. 5, párr. [0057]); donde los excipientes tienen un efecto estabilizador de la sustancia activa que permiten temperaturas de secado por aspersión más altas (pág. 4, párr. [0049]), preferiblemente por debajo de 105/60°C, temperaturas de entrada/salida (pág. 2, párr. [0022]). Además, revela la etapa de esta aplicación de calor, es decir, después del secado por aspersión se obtiene una formulación con una humedad entre 5,4% (pág. 16, ejemplo 3), hasta un 9,1% (pág. 17, ejemplo 6); adicionalmente, el polvo presenta un contenido de sustancia activa agregada de menos de 3.5% preferiblemente menos del 3% basado en el contenido total de sustancia activa (pág. 2, párr. [0020]) y un tamaño de partícula de 1-10 μm (pág. 1, párr. [0005]), preferiblemente entre 0.5-7.5 μm . También revela que el método provee polvos amorfos que presentan propiedades mejoradas en cuanto a humedad residual, propiedades de flujo, dispersabilidad, tiempo de vida media y estabilidad; conservando la actividad de la proteína/péptido durante el almacenamiento y durante el proceso en las formulaciones (pág.2 [0023]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el método divulgado en D1, consiste en que incluye una etapa en la que se suspende el polvo farmacéutico con un polímero (recubrimiento).

No hay evidencia de que incluir una etapa de recubrimiento, proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que lograr un porcentaje de sustancia activa en forma de agregados del anticuerpo después del secado por aspersión menor del 5% ya había sido previsto en dicho documento (pág. 16, ejemplos 3, 4 y 5).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo, con la etapa de llenado de viales?

Sin embargo, por un lado D1 ya sugiere que las sustancias a pulverizar como el agente formador de matriz y el principio activo se deben disolver o incorporar a una solución para ser posteriormente pulverizadas (Pág. 10, Párr. [0087]). Dicha sugerencia se complementa con lo que enseña D2, donde se menciona que las partículas se pueden recubrir con una película hidrófoba en una etapa separada, y que este tipo de recubrimiento *in situ* es un enfoque ampliamente conocido en el campo técnico para la modificación de partículas y encapsulación de proteínas durante el secado por aspersión (Pág. 1, párr. [0008]; Pág. 10, párr. [0196]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de recubrimiento según el método del documento D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se consideran obvias.

El documento D2 menciona que todos los procesos que incluyen operaciones de mezcla son críticos en particular en lo que respecta a la homogeneidad de la sustancia activa en el polvo y, por lo tanto, en términos de uniformidad de la dosis. Las faltas de homogeneidad pueden ocurrir directamente durante la fabricación, pero también durante el almacenamiento posterior como resultado de la segregación. Por ejemplo, durante el

Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

almacenamiento, una sustancia activa puede acumularse en el envase primario, como cápsulas o ampollas. Al mezclar partículas de diferente densidad, pueden ocurrir procesos de separación como resultado de la gravedad. Cuando se procesan polvos amorfos, es esencial en los procesos de múltiples etapas impulsar la cadena del proceso a niveles reducidos de humedad en todo momento, ya que de lo contrario pueden ocurrir procesos de cristalización descontrolados. Esto puede conducir a mayores costos en el desarrollo del proceso y también en la fabricación de un producto (Pág. 1, Párr. [0014]).

Adicionalmente, D2 menciona de manera explícita, particularmente de un polvo secado por aspersión y que incluye la etapa de llenado (Resumen; Pág. 6, Párr. [0099]; Pág. 8, Párr. [0143]-[0148]; Pág. 9, Párr. [0165]-[0173]; Pág. 11, Tabla 1; reivindicaciones).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de las reivindicaciones independientes, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, *“(...) me permito señalar que las expresiones objetadas no se refieren a resultados a alcanzar, sino a características técnicas adicionales del método para preparar un polvo farmacéutico formulado que contiene una proteína que contiene Fc”* y que *“Así las cosas, de manera atenta solicito a ese Despacho que la materia aquí reivindicada sea analizada en detalle y sea tomada en cuenta, ya que los términos usados resultan la mejor alternativa para describir el concepto inventivo al que los inventores de esta solicitud tienen derecho”*.

Una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Oficina en primer lugar aclara que, se acepta la modificación del capítulo reivindicatorio presentada bajo el radicado NC2023/0002915 del 11 de diciembre de 2023. No obstante, debido a que no se hizo el pago correspondiente a las reivindicaciones adicionales incluidas 18 y 19, estas no se estudiaron. Sumado a que, la falta de claridad del nuevo capítulo reivindicatorio aún continúa siendo pertinente, y a que contiene resultados a alcanzar que le restan claridad a las reivindicaciones y que no aportan ninguna característica técnica a la definición del método. De manera específica, respecto a la frase *“(...) en donde el polvo farmacéutico formulado tiene un contenido de humedad de 3% a 6% p/p (...)”*, el resultado de una baja concentración de humedad se deriva del proceso de formulación y preparación del polvo, sumado a las condiciones como temperatura y tiempo de este proceso; del mismo modo, ocurre cuando se menciona que *“(...) el polvo farmacéutico formulado tiene una relación de densidad compactada sobre densidad aparente que es inferior a (...)”*, dicha relación de densidades por ser una propiedad del producto terminado se deriva directamente del proceso de elaboración.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, *“(...) los inventores de esta solicitud descubrieron que, controlando el contenido de humedad de una partícula de proteína secada por aspersión, en combinación con un nivel bajo de estabilizador, es posible encapsular una alta concentración de proteína estable dentro de la partícula secada por aspersión (...)”*.

En segundo lugar el solicitante señaló que, *“(...) los métodos de D1 están destinados a producir polvos inhalables que tienen un contenido de humedad < 1,2 % (p/p). Para lograr esto, D1 requiere que “el polvo resultante se seque posteriormente al vacío a una*

Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

temperatura superior a 15 °C e inferior a 60 °C” y que “(...) D1 alega que el secado por aspersión por sí solo no produce un polvo con un contenido de humedad residual que sea lo suficientemente bajo para los polvos inhalables, mientras que los métodos de las reivindicaciones de la presente solicitud y aquí adjuntas, pueden producir un polvo farmacéutico formulado estable con partículas que no requieren mucho tiempo adicional”. Concluye el solicitante mencionando que, “En la presente invención, se desarrollaron partículas de proteína con una alta concentración de proteína con una menor cantidad de estabilizador manteniendo un contenido de humedad del 3 % al 6 % (p/p) en las partículas de proteína secadas por aspersión”.

En tercer lugar el solicitante manifestó que, “(...) descubrió que usar menos del 0,1% de monolaurato de polioxietilensorbitán producía partículas más pequeñas y redondas cuando se combinaba con la solución acuosa mencionada por la presente solicitud” y que “Como tal, los inventores de la presente solicitud descubrieron que, manteniendo un contenido de humedad particular en las partículas de proteína secadas por aspersión, se puede incluir una mayor concentración de proteína en cada partícula (...)”. Agrega el solicitante que, “Como tal, el experto no habría llegado a la solución del problema técnico, incluso partiendo de las enseñanzas de D1-D2, porque se creía que había una concentración umbral de proteína que podría incluirse en una partícula de proteína sin poner en peligro la estabilidad de la proteína”.

No obstante, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 17 aún continúa siendo pertinente, en la medida que en cuanto al primer argumento del solicitante se aclara que, el descubrimiento citado por el solicitante ya estaba divulgado en D1 con la misma finalidad de obtener un bajo contenido de humedad para encapsular una proteína, particularmente D1 enseña que después del secado por aspersión las partículas tienen un contenido de agua residual de hasta el 10% (p/p), preferiblemente 2 al 9% (p/p) (Pág. 11, Párr. [0092]), sumado a que los polvos preparados muestran una alta estabilidad después de 15 semanas en todos los ejemplos (Pág. 16-17, Ejemplos 1-6).

En cuanto al segundo argumento del solicitante se aclara que, aunque los métodos de D1 estén dirigidos a la producción de polvos inhalables con un contenido de humedad < 1,2 % (p/p), estos métodos logran las mismas condiciones y de la misma manera que los de la solicitud. Por ende la afirmación del solicitante respecto que, “(...) D1 alega que el secado por aspersión por sí solo no produce un polvo con un contenido de humedad residual que sea lo suficientemente bajo para los polvos inhalables (...)” no es correcta, ya que tal como enseña D1 en el ejemplo 1, el contenido de humedad de la formulación directamente después del secado por pulverización fue del 4,8% y se redujo al 0,9% mediante un posterior secado al vacío (Pág. 16, párr. [0153]), es decir, antes del secado al vacío ya se contaba con una humedad lo suficientemente baja y dentro de los intervalos de la presente solicitud.

Finalmente, respecto al tercer argumento se aclara que las cantidades particulares de monolaurato de polioxietilensorbitán ya estaban divulgadas en D1 (Pág. 5, Párr. [0057]), por lo tanto no habría ningún efecto técnico inesperado o sorprendente frente a esta característica. Además, si aun así hubiera alguna diferencia con las cantidades de algunos excipientes divulgados en D1 o D2, sería trabajo rutinario de la persona versada en la materia variar las proporciones en busca optimizar la composición, por lo que no tendría ningún efecto técnico sobre el método de producción. De otro modo, se aclara nuevamente que el contenido de humedad hace referencia a un resultado a alcanzar que se deriva del proceso, y que además D1 ya contempla en la misma proporción que la solicitud. Finalmente, como ya se había mencionado las formulaciones de D1 muestran

Resolución N° 55451

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

una estabilidad aceptable, por lo que en ningún momento se vio en peligro su estabilidad, de modo que no se puede atribuir ningún efecto técnico a la solicitud y tampoco los datos suministrados lo demuestran, por lo mismo tales argumentos son insuficientes para otorgar la patente solicitada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar fundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS DE PROTEÍNA”

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 23 de septiembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.09.23
17:01:33 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.