

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 65769

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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 mediante Resolución N° 29987 de 31 de mayo de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA MOLÉCULA DE PROTEÍNA DE FUSIÓN CTLA4-IG, UN REGULADOR, AZÚCAR, HISTIDINA Y TENSIOACTIVO Y MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE LA FORMULACIÓN”, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al establecer que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 17 de julio de 2023 con el N° NC2023/0009529, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad DR. REDDY'S LABORATORIES LTD., por conducto de su apoderada, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Modificaciones al capítulo reivindicatorio.

En primer lugar, la sociedad recurrente hace un recuento de la actuación administrativa surtida y enseguida indica que presenta un capítulo reivindicatorio modificado que consta de un total de 6 reivindicaciones bajo el radicado NC2023/0009526

Respecto a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, explica que *“la antigua reivindicación 1 se ha modificado modifica (sic) para incluir un término ‘líquida’, el soporte para esta modificación se puede encontrar en las líneas 17 - 18 de la página de la página (sic) 6 y en los Ejemplos 2-4 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 21 de diciembre de 2020.”*

Argumentos a favor del nivel inventivo de la formulación reivindicada

La recurrente manifiesta *“su desacuerdo con las conclusiones del examinador luego de analizar los documentos D1 y D2 as (sic) como de la decisión de denegar el derecho de patente para la solicitud NC2020/0016008.”*

Enseguida señala sobre la invención que *“le gustaría explicar el aspecto inventivo de la presente invención, es decir, la estabilización de la formulación de la proteína de fusión CTLA4- Ig usando, entre otras cosas, una combinación de ‘histidina y azúcar’. Esta combinación específica de histidina y azúcar imparte estabilidad coloidal a la proteína de fusión, reduce la agregación y/o fragmentación de la proteína de fusión. Además, la invención también reivindica un método para mejorar la estabilidad de la proteína de*

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

fusión CTLA4-Ig mediante la adición de componentes de ‘histidina-azúcar’ a los pasos de preformulación (es decir, pasos de ultrafiltración/diafiltración de un proceso posterior) de la preparación de proteína. El método de agregar la combinación específica, histidina y azúcar, al paso de preformulación (como se reivindica en las reivindicaciones 3 y 4), imparte una mejor estabilidad a la proteína de fusión CTLA4-Ig en comparación con la proteína de fusión CTLA4-Ig formulada sin la adición de estos excipientes en el paso de preformulación”.

- Efecto técnico de la invención

Sobre este aspecto, señala que:

- “- La estabilidad de la proteína de fusión CTLA4-Ig se mejora cuando se formula con una combinación de ‘azúcar e histidina’ en comparación con incluir únicamente ‘azúcar’. Tablas 7 y 11 de los Ejemplos 2 y 3 de la presente especificación (referencia: Aba-SC4 de la Tabla 7 y Aba 17-21 de la Tabla 11).*
- La adición de una combinación de histidina-azúcar (p. ej., histidina-sacarosa o histidina-manitol), a los pasos de preformulación de filtración de flujo tangencial (TFF), realizados como pasos de ultrafiltración [UF] y diafiltración [DF], incrementa / aumenta la estabilidad de la proteína con respecto a la proteína procesada en TFF sin la adición de componentes histidina-azúcar (referencia: Aba-SC-17 y Aba-SC-18 de la Tabla 11 del Ejemplo-3 vs Aba-SC-26 de la Tabla 16 del Ejemplo-4;). Esto de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 3 y 4.”*

- Con respecto a las enseñanzas de D1

Respecto al documento considerado como el más cercano en el estado de la técnica afirma que: *“toda la divulgación de D1 está dirigida a optimizar la relación proteína de fusión:azúcar. Además, D1 no menciona, sugiere o revela nada relacionado con la presencia de la ‘histidina’ para estabilizar la proteína de fusión CTLA4-Ig, y no hay enseñanza en D1 sobre la combinación de ‘histidina y azúcar’, siendo estos los factores diferenciadores entre D1 y la presente invención, esto se reconoció por el examinador en el análisis del nivel inventivo en la resolución de negación.”* -Subraya del texto original-.

Así mismo, arguye que *“(…) la presencia de ‘histidina’, en criterio del examinador, no tiene un efecto técnico sorprendente y por lo tanto objeta el nivel inventivo de la presente invención. El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la conclusión del examinar sobre que la mayor estabilidad que se debe mostrar sobre D1/técnica anterior y, por lo tanto, la ausencia de un efecto técnico sorprendente asociado con la invención reivindicada.”*

Sobre este particular, indica enseguida que *“de acuerdo con el Manual Andino para el Examen de patentes (Primera edición, de agosto de 2022) y la decisión 486, no se establece que la ausencia de un efecto sorprendente inesperado sea el único criterio para afectar el nivel inventivo de una solicitud.”* Y que *“el criterio de nivel inventivo debe analizar determinando si la invención es ‘obvia’ y se puede ‘derivar de manera obvia’ por una persona versada en la materia, a partir del estado de la técnica y NO buscando la presencia de un efecto sorprendente por encima del estado de la técnica. (...). Por lo tanto, para el solicitante es claro que el examinador no ha realizado el examen de nivel inventivo analizando la obviedad de la invención.”*

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

A continuación, la recurrente insiste que *“el solicitante está totalmente en desacuerdo con el análisis realizado de D1 sobre la adición de excipiente, específicamente sobre la adición de una combinación de ‘histidina y azúcar’, porque D1 no menciona la adición de ningún excipiente durante el paso TFF, es decir, ‘durante la purificación’ y ‘antes’ de la esterilización, filtración y formulación.”* Agrega que *“al solicitante le gustaría llamar la atención sobre el párrafo 141 de D1. (...) El párrafo 141 de D1 es una declaración general sobre el método de fabricación de formulaciones de proteína de fusión CTLA4-Ig y ninguna de las líneas del párrafo anterior revela o sugiere la adición de un/cualquier excipiente en los pasos de diafiltración (intercambio de tampón) y concentración (ultrafiltración). Y, con una mera mención de una formulación compuesta con azúcar y tensioactivo, que puede ser seguido ‘opcionalmente’ por pasos de diafiltración/ultrafiltración, nunca enseña explícita o implícitamente, sobre la adición de excipientes a estos pasos.”*

- Con respecto a las enseñanzas de D2

Enseguida, la sociedad recurrente argumenta que *“el examinador se basó en gran medida en D2 para solventar la deficiencia de D1 en revelar la combinación de ‘histidina y azúcar’ que se revelo en la presente invención. En primer lugar, la persona versada en la materia no se referiría a D2, ya que D2 aborda un problema diferente y D2 intenta resolver el problema de una manera diferente mediante una enseñanza diferente.”*

Enseguida, explica que *“el razonamiento en detalle es el siguiente;*

- 1. El problema y la solución enseñados en D2 son completamente diferentes. D2 aborda un problema específico que se encuentra en la torta liofilizada obtenida con una composición que comprende la proteína de fusión CTLA4-Ig, es decir, el problema es que la torta liofilizada colapsa, tiene una forma deficiente y aumenta el costo de la medicación en la composición a base de maltosa (Para 0006 y Para 0007 de D2).*
- 2. D2 intenta resolver el problema eligiendo excipientes alternativos. (...)*
- 3. (...). D2 NO enseña, revela o sugiere ningún aspecto de la ‘formulación líquida’. No hay ninguna sugerencia explícita o, al menos implícita, en ninguna línea que sugiera el aspecto estabilizador de una ‘formulación líquida’ de la proteína. D2 tampoco enseña el uso de histidina para estabilizar una formulación líquida.*

Por lo tanto, el problema y la solución ofrecidos en D2 son diferentes y distintos de la presente invención.

Es poco probable que una persona con una habilidad ordinaria en la técnica se refiera o extrapole la enseñanza sobre un problema y una solución ‘específicos’ en D2, a saber, en una ‘torta liofilizada’ de proteína de fusión CTLA-4 Ig, a un aspecto diferente y distinto de obtener una ‘formulación líquida estable, de alta concentración, de proteína de fusión CTLA-4 Ig’ como se reivindica en la nueva reivindicación 1.

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

4. (...) D2 no muestra ninguna estabilidad con respecto al buffer de histidina, ni en general divulga ningún método de estabilidad o datos relacionados con ‘cualquier’ ‘formulación líquida’. Y, las evaluaciones de estabilidad estándar/métodos de estabilidad, varían significativamente entre una composición líquida y una liofilizada.
5. Excepto por la similitud en la proteína, un experto en la materia no vería ninguna enseñanza en D2 que pueda adoptarse/modificarse para llegar a la presente invención reivindicada”.

Dado lo anterior, concluye que “en criterio del solicitante el examinador no puede inferir que ‘D2 hace una sugerencia completa y así, junto con la enseñanza de D1, se podría (!) llegar al asunto’.” -Negrilla y subraya del texto original-.

Además de los razonamientos sobre D2, la recurrente argumenta que “las formulaciones liofilizadas no pueden compararse con formulaciones líquidas directas. Un científico de formulación que desarrolle una formulación líquida de una/cualquier proteína sería muy consciente del hecho de que una composición que es adecuada para formular una formulación liofilizada puede no ser adecuada para formular formulaciones líquidas, ya que la proteína tiende a degradarse más rápido en solución y forma agregados, específicamente en altas concentraciones. Esto ahora se evidencia aquí en esta respuesta con referencia a las diferencias de estabilidad/desafíos de formulación entre las formulaciones de proteínas líquidas y liofilizadas”, y para sustentar su argumentación anexa el artículo “Characterization of the Physical Stability of a Lyophilized IgG1 mAb After Accelerated Shipping-like Stress”.

Por último, concluye que “a diferencia de la afirmación del examinador de que hay una ‘sugerencia completa’ de D2, el Solicitante solo enfatiza la falta de sugerencia y la extrapolación injustificada de la formulación liofilizada a la formulación líquida de alta concentración. El solicitante quisiera manifestar que el examinador no consideró a D1 y D2 como un ‘todo’, sino que trató de relacionar los elementos reclamados con el estado de la técnica para que la afirmación sea obvia.”

Trámite de la Vía Administrativa

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

Resolución N° 65769

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...).

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.”

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado N° NC2020/0016008 del 21 de diciembre del 2020, requerida en una oportunidad durante la etapa de examen de patentabilidad, mediante el Oficio N° 19881 del 5 de diciembre de 2022, en virtud de lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486.

En el único requerimiento, se objetó la claridad del título de la solicitud y el de las reivindicaciones por emplear expresiones generales, no limitativas y resultados que se pretenden alcanzar. Respecto al requisito de nivel inventivo se indicó que la materia reclamada en las cláusulas 1 a 9 del capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2020/0016008 del 21 de diciembre de 2020 eran obvias respecto a las enseñanzas en conjunto de la pareja documental conformada por los documentos WO2007076354 (D1) y CN101199484 (D2). Posterior a ello, el 23 de febrero de 2023, la solicitante en respuesta al Oficio N°19881 presentó argumentaciones a favor de la patentabilidad de la invención y allegó un pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

No obstante lo anterior, esta Superintendencia consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, mediante la Resolución N° 29987 de 31 de mayo de 2023, al considerar que la materia no cumplió con el requisito de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486.

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar una formulación de proteína de fusión estable de proteína 4-inmunoglobulina (CTLA4-Ig) asociada a linfocitos T citotóxicos, en donde la formulación comprende sistemas reguladores y estabilizadores (párr. [0001]). Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica estable de una molécula de proteína de fusión que comprende regulador, azúcar, aminoácido y tensoactivo, en donde la proteína de fusión es una molécula de CTLA4-Ig (párr. [0009]).

Modificaciones presentadas

En primer lugar, es de advertir que el artículo 34 de la Decisión 486 es claro al establecer que *“el solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.”*

En relación con la facultad que otorga el mencionado artículo 34 para modificar la solicitud en cualquier estado del trámite, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado que *“se deberá tener en cuenta que las modificaciones a la solicitud de patente podrán presentarse en*

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

cualquier momento del trámite, siempre que no constituyan una ampliación de la protección correspondiente a la reivindicación contenida en la solicitud inicial, la cual se modifica a través de una nueva presentación de las reivindicaciones, aclarando determinados aspectos de la descripción del invento o reformando todo aquello que pueda dar lugar a objeciones totales o parciales por parte de la administración.”¹

En cuanto al ámbito y alcance de la modificación, el mismo Tribunal ha establecido que *“la regla general es que las modificaciones no deben ir más allá de la divulgación contenida en la solicitud inicial; por ello, no está permitido agregar a la descripción ni a los dibujos, informaciones adicionales de ninguna clase que sean necesarias para evaluar la invención o para ejecutarla.”²*

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta con el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio, bajo el radicado N° NC2023/0009526 del 17 de julio de 2023, con el fin de que sea considerado al momento de decidir sobre la patentabilidad de la materia.

Al respecto, esta Oficina acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias, según Recibo N° 193694 del de 17 julio de 2023 que obra en la actuación surtida.

El nuevo pliego reivindicatorio allegado como una modificación al tiempo con el escrito del recurso de reposición, reemplaza en su totalidad el evaluado durante la actuación administrativa y está conformado por un total de 6 reivindicaciones comprendidas en las categorías de producto y procedimiento, por lo que se ajusta a lo previsto en el artículo 14 de la Decisión 486 en cuanto tiene que ver con las categorías inventivas.

En cuanto a las modificaciones realizadas al nuevo capítulo, la Oficina advierte que en la nueva reivindicación independiente de producto 1 se reclama:

*“Una formulación líquida farmacéutica de **proteína de fusión CTLA4-Ig** que comprende 125 mg/ml de proteína de fusión CTLA4-Ig, un regulador, azúcar, histidina y tensioactivo; donde la formulación tiene un pH de 6.0 a 8.0”.*

Y, las reivindicaciones dependientes 2, 5 y 6 corresponden a modalidades particulares de la composición reclamada en la reivindicación independiente 1.

Respecto a las reivindicaciones en la categoría inventiva de procedimiento este Despacho encuentra que la única reivindicación independiente (3) de esta categoría inventiva hace referencia a:

¹ TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Proceso 320-IP-2018. P. 10.

² Ibidem. P. 8.

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

“Un método para obtener una formulación estable de proteína de fusión CTLA4-Ig que comprende la adición de regulador, azúcar, histidina y tensioactivo a la proteína de fusión CTLA4-Ig, en donde también se añaden histidina y azúcar a las etapas del proceso de preformulación de ultrafiltración y/o diafiltración los pasos contienen la proteína de fusión”.

Y, la reivindicación dependiente 4 es una limitación al procedimiento reclamado en la reivindicación 3.

- Sustento descriptivo de la composición ahora reclamada

Ahora bien, sobre el sustento descriptivo del producto ahora reclamado se advierte que en la solicitud inicialmente presentada se revela una formulación líquida farmacéutica de proteína de fusión CTLA4-Ig que comprende 125 mg/ml de proteína de fusión CTLA4-Ig, un regulador, azúcar, histidina y tensioactivo, en donde la proteína de fusión CTLA4-Ig es ejemplifica por abatacept (Ejemplos. Aba-SC-26 a Aba-SC-42).

- Claridad y concisión de las reivindicaciones

De acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486 las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Sobre el requisito de claridad ha precisado el Tribunal Andino lo siguiente: *“Teniendo en cuenta que son las reivindicaciones las que definen la invención a proteger, y a fin de determinar la unidad y coherencia del objeto patentable, es importante que el examinador analice la claridad de las reivindicaciones individualmente consideradas y en conjunto; es decir, en su presentación sistemática. Si la falta de claridad de las reivindicaciones modificadas impide que se observen nítidamente las características técnicas de la invención para la cual se reclama la protección, la autoridad rechazará las reivindicaciones correspondientes. Solo cuando haya suficiente claridad en las reivindicaciones modificadas que permita entender las características técnicas de la invención, la autoridad deberá determinar si se está efectivamente frente a una modificación o si, por el contrario, se trata de una ampliación del objeto a patentarse.”*³

En este caso, una vez revisado el contenido del capítulo reivindicatorio este Despacho encuentra que las mismas no se ajustan con lo legalmente establecido, toda vez que la definición del principio activo por medio de la expresión *“proteína de fusión CTLA4-Ig”* y de los excipientes por la función que ejercen en la composición no es limitativa e impide determinar de manera precisa el alcance de la materia para la que se busca protección.

El nivel inventivo y el arte previo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica

³ Ibidem. P. 10.

Resolución N° 65769

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. Al respecto, el Tribunal Andino ha establecido:

“Conforme se desprende de esta disposición normativa, el requisito de nivel inventivo ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate; es decir, para una persona del oficio normalmente versada en el asunto técnico correspondiente.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando para un experto medio en el asunto de que se trate, se necesite algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella; es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado, sino que signifique un avance o salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica.”⁴

En el presente caso, verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: WO2007076354 (D1) y CN101199484 (D2), pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 25 de mayo de 2018.

Ahora bien, el estado del arte más cercano a la invención es el documento D1 que revela una serie de formulaciones proteicas estables que comprenden moléculas CTLA4-Ig, incluyendo formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración por una vía subcutánea (Campo de la invención).

Adicional a ello, la publicación internacional WO2007076354 enseña composiciones que comprenden: una proteína de fusión CTLA4-Ig (abatacept o belatacept) -a una concentración proteica de 125 mg/ml-, en combinación con un azúcar seleccionado de un grupo que consiste en: sacarosa, lactosa, maltosa, manitol y trehalosa o mezclas de los mismos, y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable conformado por un agente tensoactivo seleccionado de poloxámero o polisorbato 80 y un buffer, en el que la formulación tiene un intervalo de pH de 6 a 8, una viscosidad de 9 a 20 mPa·s, y la relación en peso de azúcar:proteína es 1,1:1 o superior.

De manera específica, la anterioridad D1 revela composiciones de abatacept caracterizadas por una concentración proteica de 125 mg/ml (tablas 4 y 5) similar a la definida en la solicitud, así:

⁴ Ver Interpretación Prejudicial recaída en el Proceso 141-IP-2015 del 20 de julio de 2015

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

TABLA 4

Composición de producto farmacológico de Abatacept SC, 125 mg/ml (125 mg/vial)	
Componente	Cantidad (mg/vial)*
Abatacept	175
Sacarosa	238
Poloxamer 188	11,2
Fosfato sódico monobásico, monohidrato	0,20
Fosfato sódico dibásico, anhidrido	1,36
Agua para Inyección	c.s. hasta 1,4 ml

*Incluye 40 % de rebase para pérdida de Vial, Aguja, Jeringa

TABLA 5

Composición de producto farmacológico de Abatacept SC, 125 mg/ml (125 mg/jeringa)	
Componente	Cantidad (mg/jeringa)
Abatacept	125
Sacarosa	170
Poloxamer 188	8,0
Fosfato sódico monobásico, monohidrato	0,143
Fosfato sódico dibásico, anhidrido	0,971
Agua para Inyección	c.s. hasta 1 ml

Por la anterior, la diferencia cierta entre la materia reclamada definida entre la reivindicación 1 y las formulaciones divulgadas en el documento D1, se limitan a la presencia del excipiente histidina.

Así pues, se ratifica en que no existe evidencia técnica de un efecto asociable a la diferencia técnica reconocida, puesto que el documento D1 ya reportaba que las composiciones presentan una estabilidad adecuada.

Por lo anterior, el problema técnico objetivo de esta invención se puede reformular así: ¿Cómo modificar las formulaciones que comprenden una proteína de fusión CTLA4-Ig, conocida en el documento D1, con el fin de obtener formulaciones farmacéuticas alternativas?

En este punto, es necesario aclarar a la sociedad recurrente que el aporte técnico del documento complementario CN101199484 (D2) consiste en sugerir la inclusión del excipiente histidina -como agente estabilizante o agente protector para formulaciones liofilizadas en el antecedente-, en las composiciones que comprendan proteínas de fusión CTLA4-Ig (Párr. [008] y Reiv. 3). Por lo que, contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el excipiente en las formulaciones reveladas en el documento D1 para llegar obtener composiciones alternativas de proteínas de fusión CTLA4-Ig.

- Frente a las pruebas técnicas

Sobre el particular, se advierte que la composición **Aba-SC-24**, que se caracteriza **porque no presenta un aminoácido histidina como excipiente y es parte del alcance de la materia divulgada en el antecedente D**, presenta:

- a.) un mayor porcentaje de dímeros a las 2 semanas,
- b.) un menor contenido de especies de alto peso molecular a 30°C a las 2 semanas, y
- c.) una menor sensibilidad a la oxidación.

Respecto a todas las composiciones que comprende el excipiente histidina evaluadas en la solicitud, tal y como se corrobora en el siguiente cuadro comparativo, así:

Tabla 1: Propiedades fisicoquímicas de las algunas composiciones reveladas en la solicitud.

Composición	Aba-SC-24	Aba-SC-25	Aba-SC-26	Aba-SC-34	Aba-SC-37	Aba-SC-38
	125 mg/ml de abatacept, fosfato 20 mM sacarosa 150 mg/ml	125 mg/ml de abatacept, fosfato 20 mM sacarosa 100 mg/ml	125 mg/ml de abatacept, fosfato 20 mM sacarosa 100 mg/ml 10 mg/ml de histidina	125 mg/ml de abatacept, fosfato 20 mM manitol 75 mg/ml, histidina 10 mg/ml ,	125 mg/ml de abatacept, fosfato 20 mM manitol 75 mg/ml, histidina 10 mg/ml glicina 5 mg/ml	125 mg/ml de abatacept, fosfato 20 mM manitol 85 mg/ml, histidina 10 mg/ml
	poloxámero 8 mg/ml	poloxámero 8 mg/ml	poloxámero 8 mg/ml	poloxámero 8 mg/ml	poloxámero 8 mg/ml	poloxámero 8 mg/ml
pH (tabla 17)	7.2	6.8	7.1	7.1	7.2	7.1

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

Contenido de dímero a 30 °C	98.9	98.7	98.9	98.8	98.9	98.9
A las 2 semanas	<u>94.3</u>	75.8	92.4	91.2	92.4	91.7
Especies de alto peso molecular a 30 °C	1.1	1.3	1.1	1.2	1.1	1.1
A las 2 semanas	<u>5.7</u>	24.2	7.6	8.8	7.6	8.3
Especies de bajo peso molecular a 30 °C	0	0	0	0	0	0
A las 2 semanas	0	0	0	0	0	0
% De metionina oxidada promedio a 30 °C	<u>5.7</u>	N.D	6.6	N.D	4.9	N.D
A las 4 semanas	<u>5.5</u>	N.D	5.6	N.D	7.6	N.D
Viscosidad	10.9	N.D	9.2	9.0	N.D	9.0

Este Despacho concluye que, contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente, la materia reclamada no presenta un efecto técnico “**deseable**” asociado exclusivamente a la inclusión del aminoácido histidina en la composición -al ser todas las composiciones evaluadas más inestables respecto de aquellas formulaciones con alto contenido de proteína de fusión CTLA4-Ig (125mg/ml), azúcar (sacarosa), regulador de fosfato y tensoactivo (poloxámero), que carecen del excipiente -como las reveladas en el antecedente D1-.

- **Del objeto técnico del documento D1**

Respecto al argumento de la recurrente según el cual “*toda la divulgación de D1 está dirigida a optimizar la relación proteína de fusión:azúcar. Además, D1 no menciona, sugiere o revela nada relacionado con la presencia de la ‘histidina’ para estabilizar la proteína de fusión CTLA4-Ig*” esta Oficina encuentra que, contrario a lo argumentado por la recurrente, la optimización de la relación proteína de fusión:azúcar no es el único aspecto desarrollado en el antecedente D1; y, para aclarar la afirmación anterior se trae a colación múltiples apartes descriptivos relacionados con la selección y optimización de los diversos excipientes y parámetros para la formulaciones de las proteínas de fusión CTLA4-Ig, así:

- “Se evaluó la estabilidad del producto farmacológico de Belatacept SC, (125 mg/ml, proteína:sacarosa 1:1,36, Pluronic F68 8 mg/ml) en función del pH” **(Efecto del pH)**
- “La osmolalidad de soluciones de producto farmacológico de belatacept en diversos tampones, a diferentes concentraciones de proteína y de etapas diferentes del procedimiento de formulación se midió usando un procedimiento de presión de vapor. Estos resultados se resumen en la Tabla 19” **(Osmolaridad).**
- “Se determinó el efecto de la agitación en la estabilidad de la solución de producto farmacológico de Belatacept SC a una concentración de 100 mg/ml y 125 mg/ml” **(Efecto de la agitación/sacudida).**
- “El efecto de múltiples congelaciones y descongelaciones en la estabilidad de la formulación de producto farmacológico belatacept SC se investigó en muestras con pH que variaba de 7,0 a 8,2” **(Efecto de múltiples congelaciones/descongelaciones).**
- “Se evaluó la estabilidad de producto farmacológico de Abatacept SC (100 mg/ml) en función de la concentración del tampón(...)Estos resultados se resumen en la Tabla 25 (...) La estabilidad del producto farmacológico de abatacept SC fue mejor en tampón fosfato 10 mM en comparación con tampón fosfato 5 mM a pH 7,5 a



Ref. Expediente N° NC2020/0016008

concentración de abatacept 100 mg/ml.” (Efecto de la concentración del tampón).

- *“Se realizaron estudios de desarrollo de formulación para evaluar el efecto de diversos azúcares en la estabilidad del producto farmacológico de abatacept SC (...) Los resultados se muestran en la Tabla 26 (...) Los resultados de los estudios mostraron que los tres azúcares sacarosa, trehalosa y manitol ofrecían mejor estabilización a abatacept en comparación con el control sin azúcar. Los resultados de los estudios en condiciones aceleradas de 30C mostraron que el manitol ofrecía mejor estabilización al abatacept en comparación con sacarosa y trehalosa.” (Efecto de la concentración del tampón)*
- *“Se realizaron estudios de desarrollo de formulación para evaluar el efecto de diversos niveles de sacarosa en la estabilidad en solución del producto farmacológico de abatacept SC (...) Los resultados de los estudios mostraron que el aumento de la relación de sacarosa y proteína mejoraba la estabilidad proteica. Se eligió una relación de proteína:sacarosa de 1:1,36 (p:p) para el desarrollo de la solución de RTU debido a que proporcionaba estabilidad óptima sin dar como resultado producto farmacológico con excesiva hipertonidad” (Efecto de la sacarosa)*
- *Se evaluó el efecto de diversos tensioactivos en productos comercializados, tales como, Polisorbato 80 (Tween® 80) y Poloxamer 188 (Pluronic® F68) en la estabilidad en solución del producto farmacológico de abatacept (...) Los resultados se muestran en la Tabla 28 (...) Los resultados del efecto de los tensioactivos sugirieron que el tensioactivo no tenía un efecto negativo significativo en la estabilidad del producto farmacológico de abatacept SC. Entre los niveles de Poloxamer 188 evaluados, se descubrió que la concentración de 8 mg/ml era adecuada para evitar la formación de partículas relacionadas con silicona en la formulación” (Efecto de los tensioactivos).*
- *“Se midió la osmolalidad de abatacept en diversos tampones, a concentraciones proteicas diferentes y de etapas separadas del procedimiento de formulación usando un procedimiento de presión de vapor. Estos resultados se resumen en la Tabla 29 (...) (Osmolalidad).*
- *“Se determinó el efecto de la agitación en la estabilidad en solución del producto farmacológico de Abatacept SC a concentración de 100 mg/ml y 125 mg/ml. (...) (Efecto de la agitación/sacudida).*

Por lo tanto, se concluye que la recurrente hace una interpretación imprecisa de la anterioridad y una limitación indebida de las enseñanzas del documento D1.

- **Las diferencias entre las formulaciones liofilizadas y las formulaciones líquidas directas**

Tal y como lo indica la recurrente *“las formulaciones liofilizadas no pueden compararse con formulaciones líquidas directas”*. Sin embargo, contrario a lo argumentado por la recurrente, la utilidad de la histidina se puede extrapolar -aunque no sea el mismo tipo de forma farmacéutica-, puesto que su importancia en estas formulaciones de proteínas de

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

fusión se basa en su interacción en el estado líquido (como agente estabilizante y buffer) y el antecedente D2 hace referencia específica a que es uno de los aminoácidos que actúa como agente protector junto con el ácido glutámico y además que este puede ejercer como agente buffer (Pág. 3 y 4).

Ahora bien, con relación al artículo *“Characterization of the Physical Stability of a Lyophilized IgG1 mAb After Accelerated Shipping-like Stress”* se encuentra que este documento examina el efecto de las variables de formulación, como el contenido de humedad residual, la tasa de reconstitución, la velocidad de adición y el medio de reconstitución en un **anticuerpo monoclonal liofilizado** -en condiciones de estrés- sobre la estabilidad química de una misma formulación en estado líquido o sólido.

El documento refiere que *“cuando una proteína terapéutica se liofiliza adecuadamente con excipientes estabilizantes, la forma farmacéutica sólida generalmente muestra una mayor estabilidad fisicoquímica durante el almacenamiento y envío, en comparación con una formulación líquida, lo que resulta en una vida útil más larga que incluye una menor propensión a la agregación”*, sin embargo, las enseñanzas del mencionado artículo no resultan relevantes para la discusión objeto de la presente solicitud, puesto que el principio activo valorado en este artículo corresponde a un anticuerpo monoclonal mientras que en la solicitud en estudio corresponde a proteínas de fusión Fc terapéuticas construidas a partir de un dominio extracelular soluble del receptor humano CTLA-4 fusionadas a una versión modificada del dominio Fc de la inmunoglobulina G1 humana, y de manera específica el abatacept (principio activo valorado en la solicitud) es un homodímero de dos cadenas polipeptídicas homólogas de 357 aminoácidos cada una, en donde, un enlace disulfuro intermolecular entre los dominios CTLA-4 de la proteína de fusión une las dos cadenas. Tres cisteínas y una prolina en la región bisagra del dominio Fc se mutan a serinas, aboliendo así la conexión covalente nativa de la cadena Fc, así como sus propiedades de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Además, el dominio CTLA-4 y el dominio Fc tienen cada uno 4 puentes disulfuro intramoleculares. En el dímero hay 4 sitios de glicosilación unidos por nitrógeno en el dominio CTLA-4 y 2 en el dominio Fc. Potencialmente existe una glicosilación ligada a O en el sitio de mutación P139S en el dominio Fc. La glicosilación heterogénea da un pl de 4,5 a 5,5. Abatacept tiene 8 residuos de triptófano, todos ubicados exclusivamente en el dominio Fc, y 30 residuos de tirosina distribuidos en ambos dominios⁵. En este orden de ideas, los argumentos que expone la sociedad recurrente sobre este tópico carecen de fundamento técnico.

En conclusión, este Despacho no encuentra mérito para revocar el acto administrativo impugnado y tampoco para acceder a las pretensiones de la sociedad recurrente.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

5: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835945/>

Resolución N° 65769

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 29987 de 31 de mayo de 2023, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad DR. REDDY'S LABORATORIES LTD., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 29 de octubre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.10.29
17:02:07 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

