

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

EI SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de julio de 2010, con el N° 10-091445-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha y F. Hoffmann-La Roche AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN QUE CONTIENE ANTICUERPOS EN UNA ALTA CONCENTRACIÓN", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2008/073798 del 26 de diciembre de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 645 del 31 de mayo de 2012, habiéndose presentado oposición por parte de la(s) sociedad(es) Synthesis S.A.S y Tecnoquímicas S.A., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, se encontró que la presentada por la sociedad Tecnoquímicas S.A. desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará mas adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 13256, notificado por fijación en lista el 30 de julio de 2013, se requirió a la 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

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 10-091445-00021-0000 del 04 de diciembre de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 16 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Asimismo, durante el trámite modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "PREPARACIÓN ESTABLE QUE CONTIENE ANTICUERPOS, QUE COMPRENDE ARGININA Y METIONINA".

QUINTO: 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."*

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 16, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

6.1 Oposición presentada

Argumentaciones de la sociedad opositora Synthesis S.A.S

La sociedad opositora señala que el documento EP197763 de 5/06/2007 revela anticuerpos contenidos en formulaciones liofilizadas libres de azúcares reductores, azúcares no reductores, alcoholes de azúcares o polisacáridos como excipientes y que incluyen uno o más aminoácidos seleccionados de arginina, histidina, lisina, serina, prolina, glicina, alanina y treonina. Particularmente, el documento describe formulaciones liofilizadas que comprenden anticuerpos anti-IL-6R y arginina como estabilizante. Según el documento se revelan formulaciones líquidas liofilizadas y reconstituidas. Por lo anterior, la sociedad opositora concluye que la materia reclamada carece de novedad pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

Argumentaciones de la sociedad opositora Tecnoquímicas S.A.

La sociedad opositora señala que el documento WO03072060 de 04/09/2003 equivalente US2003180287 enseña una composición farmacéutica que comprende: un polipéptido que contiene un dominio Fc, un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína y un buffer de histidina. Dentro de los polipéptidos que comprenden al menos una porción de un dominio Fc de un anticuerpo se incluyen anticuerpos que reconocen antígenos como el receptor IL-6. Dentro de los excipientes se incluyen surfactantes tales como Tween 20, 80, SDS, polisorbato y copolímeros de polioxietileno (Pág. 4, Párr. [0048]). El documento WO2005049078 de 02/06/2005 equivalente US2007122402 enseña una preparación de una proteína del tipo inmunoglobulina con un pH entre 4.2 y 5.4 que comprende un aminoácido estabilizante seleccionado de arginina, metionina y similares. Concluye la opositora señalando que el documento menciona lo que es de conocimiento general en el arte en cuanto a la adición de arginina y/o metionina a formulaciones con anticuerpos con el fin de mejorar las propiedades de estabilidad, por lo que la materia objeto de la presente solicitud ya había sido divulgada y por lo tanto no cumple con el requisito de la novedad. El documento US20030190316 de 09/10/2003 describe una preparación estabilizada de un anticuerpo en un buffer de histidina e indica que el anticuerpo es un anticuerpo, que el aminoácido básico arginina puede ser admitido y que la preparación puede contener surfactante.

Por lo anterior, la sociedad opositora concluye que los tres documentos citados anticipan la materia reclamada por la solicitud enfocándose en el mismo problema técnico y aportando la misma solución, por lo que a partir del estado de la técnica una persona medianamente versada en la materia podría fácilmente concebir la mezcla de arginina y metionina como inhibidores de agregación o estabilizantes en un anticuerpo mezclando además surfactante y triptófano con el fin de mejorar la estabilización. De esta manera todas las modalidades particulares de la invención son anticipadas por cada documento o por la combinación de los mismos.

Adicionalmente, señala la opositora en su complemento que el documento US 6908610 se refiere a formulaciones estabilizadas de GCS-F que comprenden histidina, arginina,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

triptófano o metionina y adicionalmente puede incluir un surfactante en la formulación. Por tanto, este documento presenta todas las características técnicas de una formulación de anticuerpos tal como lo haría un técnico de nivel medio en la materia que se desea formular un anticuerpo anti IL-6 derivando de forma evidente la solicitud en estudio.

Respuesta de la Solicitante frente a la oposición de Synthesis S.A.S

La sociedad solicitante indica que la invención hace referencia a una formulación líquida que contiene anticuerpos que comprende de 40 a 1000 mM de arginina y 10 a 200mM de metionina y que nada en el estado de la técnica indicado por la opositora revela o sugiere una formulación líquida que contenga un anticuerpo y arginina y metionina o un método para inhibir la inhibir la dimerización de las moléculas de anticuerpo en una formulación líquida por adición de arginina y metionina. Concluye señalando que no existe anterioridad alguna y menos aún lo revelado en EP197763 que revele o sugiera que la arginina actúa para estabilizar en contra de la dimerización y desamidación de las moléculas del anticuerpo y mucho menos que la arginina combinada con la metionina, ejerce algún efecto sinérgico.

Respuesta de la Solicitante frente a la oposición de Tecnoquimicas S.A.

La sociedad solicitante indica que la invención hace referencia a una formulación líquida que contiene anticuerpos que comprende de 40 a 1000 mM de arginina y 10 a 200mM de metionina y que nada en el estado de la técnica indicado por la opositora revela o sugiere una formulación líquida que contenga un anticuerpo y arginina y metionina o un método para inhibir la inhibir la dimerización de las moléculas de anticuerpo en una formulación líquida por adición de arginina y metionina. Señala que los resultados de las pruebas de estabilidad muestran que la arginina es un estabilizador efectivo contra la dimerización de las moléculas del anticuerpo y que la arginina combinada con la metionina, ejerce un efecto sinérgico, el cual se evidencia en el ejemplo 1 y 3.

Concluye señalando que resulta evidente que no existe anterioridad alguna que revele o sugiera que la arginina actúa para estabilizar en contra de la dimerización y desamidación de las moléculas del anticuerpo y mucho menos que la arginina combinada con la metionina, ejerce algún efecto sinérgico, por lo que la invención no está comprendida en ninguno de los documentos citados del arte y tampoco habría podido ser derivada de las enseñanzas de dichos documentos.

Adicionalmente, señala la solicitante que los aminoácidos arginina y metionina presentan propiedades fisicoquímicas similares y que por dichas características pueden configurar un efecto técnico similar, por lo que la invención de la solicitud presenta unidad de invención.

Respuesta del Examinador Técnico

Realizado el análisis del documento EP197763 se encuentra que las enseñanzas divulgadas por dicha anterioridad no afectan ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

toda vez que el documento enseña formulaciones de un anticuerpo liofilizadas y presenta los resultados de los estudios de estabilidad de las mismas una vez resuspendidas, por tanto dicho documento no se tendrá en cuenta dentro del análisis de patentabilidad. En relación al documento US2003190316 se tiene que dicha anterioridad divulga una preparación farmacéutica estabilizada con pH entre 5 y 8 que comprende: un anticuerpo quimérico o humanizado frente al receptor IL6, un buffer de un aminoácido básico seleccionado arginina, histidina o lisina, preferiblemente histidina, en una concentración entre 5 y 200mM, un agente isotonzante seleccionado de glicina o sacarosa en una concentración entre 0.05 y 1M (Pág. 1, Párr. [0014] a Pág. 2, Párr. [0024]). Adicionalmente, las preparaciones incluyen surfactantes del tipo no iónicos, aniónicos y naturales (Pág. 5, Párr. [0091 a 0094]), donde dichas preparaciones pueden estar en forma de solución o como polvo liofilizado para reconstitución (Pág. 5, Párr. [0097]), sin embargo, no incorpora arginina ni metionina como agentes estabilizantes.

Realizado el análisis detallado del documento US 6908610 se encuentra que dicho documento se refiere a formulaciones estabilizadas de GCS-F que comprenden histidina, arginina, triptófano o metionina, las cuales pueden incluir un surfactante en la formulación, sin embargo, se tiene que la divulgación no hace referencia a un anticuerpo ya que únicamente menciona el GCS-F, el cual corresponde a una proteína de 207 AA y no a un anticuerpo.

Realizado el análisis de los documentos WO03072060 y WO2005049078 se encuentra que dichas anterioridades hacen referencia a formulaciones líquidas estables de anticuerpos que incluyen arginina, metionina e histidina y métodos para la obtención de las mismas, por lo que se tendrán en cuenta dentro del análisis de patentabilidad de la presente solicitud.

6.2. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar una formulación con una alta concentración de un anticuerpo estable durante almacenamiento a largo plazo, es decir que no presente reacciones de dimerización y/o desamidación, y que sea apta para administración subcutánea.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación líquida estable que contiene una alta concentración de anticuerpos, arginina, metionina, un agente regulador de histidina y un agente tensioactivo, la cual es estable durante almacenamiento a largo plazo.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de diciembre de 2007, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2003180287	"Polypeptide formulation"	25/Septiembre/2003
D2	US2007122402	"Immunoglobulin preparations having increased stability"	31/Mayo/2007
D3	US2005175611	"Pharmaceutical preparation comprising an antibody against the EGF receptor"	11/Agosto/2005

El documento D1¹ enseña una composición farmacéutica acuosa estable con un pH entre 6 y 7 que comprende: un polipéptido que contiene un dominio Fc, un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM, opcionalmente un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más excipientes, donde dicho polipéptido es estable durante al menos tres meses a una temperatura entre 2 y 8 °C y luego de uno o más ciclos de congelación descongelación (Pág. 1, Párr. [0006]). Dentro de los polipéptidos que comprenden al menos una porción de un dominio Fc de un anticuerpo se incluyen las interleucinas 1 a 18 (Pág. 2, Párr. [0030]) y anticuerpos que reconocen antígenos como el receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036]). Donde dicho buffer puede ser seleccionado de histidina, fosfato de potasio, citrato de potasio o sodio, ácido maléico, acetato de amonio, tris, en una concentración entre 1mM a 1M (Pág. 4, Párr. [0045]). Dentro de los excipientes se incluyen surfactantes tales como Tween 20, 80, SDS, polisorbato y copolímeros de polioxietileno en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]). Donde dicho polipéptido que contiene un dominio Fc está en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6, Párr. [0065]). Asimismo, el documento también divulga un método para la formulación de una composición de un polipéptido que tiene un dominio Fc por adición de un inhibidor de agregación, opcionalmente un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más excipientes (Pág. 1, Párr. [0007]).

El documento D2² divulga una preparación estable de una proteína del tipo inmunoglobulina con un pH entre 4.2 y 5.4 que comprende un estabilizante, seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]) en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 2, Párr. [0014]). Donde dichos AA son seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina, donde dicho estabilizante puede ser una combinación de 2 o más AA (Pág. 1, Párr. [0008]). Donde dichas preparaciones son formulaciones líquidas para administración intravenosa y no requieren liofilización (Pág. 2, Párr. [0011]). La concentración de la proteína está en el rango de 5 a 25% p/v (Pág. 2, Párr. [0015]). Adicionalmente, el documento enseña un método para estabilizar preparaciones de proteínas que comprende adicionar a una solución acuosa un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos, donde dichos AA son seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina, donde el pH de la solución es ajustado a un rango entre 4.2 y 5.4 (Pág. 1, Párr. [0017]).

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030925&CC=US&NR=2003180287A1&KC=A1
2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070531&CC=US&NR=2007122402A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

El documento D3³ enseña una formulación acuosa estable de anticuerpos contra EGFR presente en una concentración de entre 0.1 a 50 mg/mL, un buffer, un aminoácido y un surfactante (Pág. 2, Párr. [0018-0019]). Donde dicho buffer puede ser seleccionado de sales citrato, acetato, histidina, malato, fosfato o lactato en una concentración de entre 10 a 100mM (Pág. 2, Párr. [0023]). Dicha formulación presenta un pH en el rango de 5 a 6, preferiblemente, 5.2 a 5.8 (Pág. 2, Párr. [0024]). Dicho aminoácido puede ser un aminoácido básico, neutro o aromático, preferiblemente arginina, glicina o metionina en una concentración entre 2 a 200mM (Pág. 2, Párr. [0024]) y el agente surfactante es seleccionado de ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitan y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, preferiblemente polioxietilen 20 sorbitan monoleato y poloxámero 407 en una concentración entre 0.001 a 1% p/p (Pág. 2, Párr. [0028 a 0030]).

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

Reivindicación 1

La reivindicación 1 consiste en “Una formulación líquida estable que contiene anticuerpos en una cantidad de 50 a 300mg/ml que comprende de 100 a 300 mM de arginina, 10 a 50mM de metionina, en donde el anticuerpo es un anticuerpo completo” (Ver pág 46 del Rad. 10-091445-00021-0000).

Tabla 1

Características esenciales	D3	D2
Formulación líquida estable que contiene anticuerpos en una cantidad de al menos 120 mg/ml que comprende:	Formulación acuosa estable que contiene anticuerpos en una concentración entre 0.1 a 50mg/mL (Pág. 2, Párr. [0022]). comprende:	Una formulación líquida que contiene un anticuerpo está en el rango de 5 a 25% p/v equivalente a 50 a 250mg/mL (Pág. 2, Párr. [0015]) que comprende:
Un anticuerpo completo	Un anticuerpo contra EGFR (Pág. 2, Párr. [0018-0019]).	una proteína del tipo inmunoglobulina
Arginina 100-300mM	Arginina en una concentración entre 2 a 200mM (Pág. 2, Párr. [0024])	un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina (Pág. 1, Párr. [0008]) en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 2, Párr. [0014]).
Metionina 10-50mM	Metionina en una concentración entre 2 a 200mM (Pág. 2, Párr. [0024])	un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo metionina (Pág. 1, Párr. [0008]) en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 2, Párr. [0014]).
un agente regulador de histidina,	Un buffer seleccionado de sales citrato, acetato, histidina, malato, fosfato o lactato en una concentración de entre 10 a 100mM (Pág. 2, Párr. [0023]).	No menciona
	Un tensioactivo seleccionado de ésteres de ácidos grasos de	

3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2005175611A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050811&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

Características esenciales	D3	D2
un agente tensioactivo	polioxietilen sorbitan y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, preferiblemente polioxietilen 20 sorbitan monoleato y poloxámero 407 en una concentración entre 0.001 a 1% p/p (Pág. 2, Párr. [0028 a 0030]).	No menciona

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención, el cual enseña una formulación acuosa estable de anticuerpos contra EGFR presente en una concentración de entre 0.1 a 50 mg/mL, un buffer, un AA y un surfactante (Pág. 2, Párr. [0018-0019]). Donde dicho buffer puede ser seleccionado de sales citrato, acetato, histidina, malato, fosfato o lactato en una concentración de entre 10 a 100mM (Pág. 2, Párr. [0023]). Dicha formulación presenta un pH en el rango de 5 a 6, preferiblemente, 5.2 a 5.8 (Pág. 2, Párr. [0024]). Dicho AA puede ser básico, neutro o aromático, preferiblemente arginina, glicina o metionina en una concentración entre 2 a 200mM (Pág. 2, Párr. [0024]) y el agente surfactante es seleccionado de ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitan y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, preferiblemente polioxietilen 20 sorbitan monoleato y poloxámero 407 en una concentración entre 0.001 a 1% p/p (Pág. 2, Párr. [0028 a 0030]).

Por otra parte, el documento D2 enseña una formulación líquida que comprende: una proteína del tipo inmunoglobulina, es decir un anticuerpo, un estabilizante seleccionado de uno o más AA no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina (Pág. 1, Párr. [0008]), un estabilizante seleccionado de uno o más AA no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]), donde la concentración de la proteína está en el rango de 5 a 25% p/v (equivalente a 50 a 250mg/mL) (Pág. 2, Párr. [0015]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D3 consiste en que la formulación de la anterioridad D3 enseña únicamente la incorporación de un anticuerpo en un rango de concentración entre 0.1 y 50 mg/mL.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la divulgación de D2 consiste en que la formulación de la anterioridad D2 no incluye un buffer de histidina ni un agente surfactante.

No se evidencia un efecto técnico en relación al incremento de la concentración del anticuerpo por el hecho de incluir metionina y arginina en la formulación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición divulgada en D3 para proveer una composición líquida de un anticuerpo en una concentración de al menos 120 mg/ml con alta estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo.

Sin embargo, la incorporación de un anticuerpo en una concentración en el rango de 5 a 25% p/v, es decir, entre 50 y 250mg/mL en una formulación líquida esta divulgado en el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

documento D2 (Pág. 2, Párr. [0015]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un anticuerpo en una concentración de al menos 120 mg/ml revelada en el documento D2 en la formulación acuosa divulgada en el documento D3 que enseña una formulación estable a largo plazo que disminuye la tendencia de formar complejos del anticuerpo (Pág. 4, Párr. [0044]), para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan alguna característica que hagan inventiva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no cumplen el requisito de nivel inventivo.

Reivindicación 6

La reivindicación 6 consiste en “una formulación líquida estable que contiene anticuerpos en una cantidad de 50 a 300mg/ml que comprende de 100 a 300 mM de arginina, 10 a 50mM de metionina, un agente regulador de histidina, un agente tensioactivo, en donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL6 en una cantidad de al menos 120 mg/ml” (Ver página 46 del radicado N°.10-91445-00021-0000).

Tabla 2

Características esenciales	D1	D2
Formulación líquida que comprende	Composición farmacéutica acuosa estable que comprende:	Una formulación líquida que comprende:
un anticuerpo anti-IL6 de receptor humanizado	Un anticuerpo que reconoce el receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036])	una proteína del tipo inmunoglobulina
arginina 40-1000mM,	un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM (Pág. 1, Párr. [0006])	un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina (Pág. 1, Párr. [0008]).
metionina 10-200mM,	No menciona	un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]).
un agente regulador de histidina en un rango entre 1 y 500mM (Rv 8)	Un buffer seleccionado de histidina, fosfato de potasio, citrato de potasio o sodio, ácido maléico, acetato de amonio, tris, en una concentración entre 1mM a 1000mM (Pág. 4, Párr. [0045]).	No menciona
donde dicho anticuerpo está en una concentración de 100 a 300mg/mL. (Rv 10)	Donde dicho polipéptido que contiene un dominio Fc está en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6,	Donde la concentración de la proteína está en el rango de 5 a 25% p/v, es decir, entre 50 y 250mg/mL (Pág. 2, Párr. [0015]).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

Características esenciales	D1	D2
	Párr. [0065]).	
con un pH entre 4 y 8 (Rv. 7)	con un pH entre 6 y 7	con un pH de 4.2 a 5.4
un agente tensioactivo entre 0.0001 a 10% p/v (Rv 8)	Un surfactante tal como Tween 20, 80, SDS, polisorbato y copolímeros de polioxietileno en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]).	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque el documento D1 divulga una composición farmacéutica acuosa estable con un pH entre 6 y 7 que comprende: un polipéptido que contiene un dominio Fc por ejemplo anticuerpos que reconocen antígenos como el receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036]) en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6, Párr. [0065]), un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM, opcionalmente un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más excipientes tales como tensioactivos en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]).

Por otra parte, el documento D2 enseña una formulación líquida con un pH de 4.2 a 5.4 que comprende: una proteína del tipo inmunoglobulina, es decir, un anticuerpo, un agente estabilizante seleccionado de uno o más AA no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina (Pág. 1, Párr. [0008]) y metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]), donde la concentración de la proteína está en el rango de 5 a 25% p/v equivalente a un rango entre 50 y 250mg/mL (Pág. 2, Párr. [0015]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y la composición de D1 consiste en que la formulación de la anterioridad D1 no enseña la incorporación de metionina en la formulación y la concentración de anti-IL6R está en el rango de 0.05µg/mL a 20mg/mL.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y la divulgación de D2 consiste en que la formulación de la anterioridad D2 no incluye un anticuerpo anti-IL6R y no enseña la utilización de un buffer regulador de histidina.

El efecto que logra el hecho de incluir metionina es disminuir la concentración de arginina en la formulación para mantener la estabilidad del anticuerpo durante el almacenamiento a largo plazo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición divulgada en D1 para proveer una composición líquida de un anticuerpo anti-IL6R con alta estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo.

Sin embargo, la incorporación de un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos no polares y/o básicos, por ejemplo metionina y arginina, está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la metionina como estabilizante de una formulación líquida de un anticuerpo revelada en el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

documento D2 en la formulación acuosa de anti-IL6R divulgada en el documento D1 que enseña una formulación líquida con un pH entre 6 y 7 estable a largo plazo que disminuye la tendencia de formar complejos del anticuerpo (Pág. 4, Párr. [0044]) que incorpora un inhibidor de agregación (L-arginina) en una concentración entre 1 a 1000mM, un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más tensioactivos (Pág. 4, Párr. [0048-0049]), para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 6 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 7 a 13 no mencionan alguna característica que hagan inventiva a la composición de la reivindicación 6, por lo cual se considera que no cumplen el requisito de nivel inventivo.

Reivindicación 14

La reivindicación 14 consiste en: “Un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo en una formulación líquida con un pH de 4 a 8 que contiene un anticuerpo receptor anti-IL6 humanizado en una concentración entre 50 y 300mg/mL, un agente regulador de histidina entre 1 y 500mM, un agente tensioactivo entre 0.0001 a 10% p/v, que comprende agregar arginina 100 a 300mM y metionina 10-50mM a la formulación líquida en donde el anticuerpo es una anticuerpo completo “Ver pág 48 del radicado 10-091445-00021-0000).

Tabla 3

Características esenciales	D1	D2
un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo en una formulación líquida con un pH de 4 a 8 que contiene un anticuerpo receptor anti-IL6 humanizado en una concentración entre 50 y 300mg/mL, un agente regulador de histidina entre 1 y 500mM, un agente tensioactivo entre 0.0001 a 10% p/v, en donde el anticuerpo es una anticuerpo completo, que comprende	Un método para formular una composición farmacéutica acuosa estable con un pH entre 6 y 7 que contiene un anticuerpo anti receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036]) en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6, Párr. [0065]), un buffer de histidina en una concentración entre 1mM a 1000mM (Pág. 4, Párr. [0045]), un surfactante en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]) que comprende:	Un método para preparar una formulación líquida con un pH de 4.2 a 5.4 que contiene una proteína del tipo inmunoglobulina en el rango de 5 a 25% p/v equivalente a 50 a 250mg/mL (Pág. 2, Párr. [0015]) que comprende:
Agregar arginina 100 a 300mM y metionina 10-50mM a la formulación líquida	Agregar un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteina en una concentración entre 1 a 1000mM (Pág. 1, Párr. [0006])	Adicionar un agente estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina y metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 14 porque el documento D1 divulga un método para la formulación de una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

composición estable de un polipéptido que tiene un dominio Fc por ejemplo un anticuerpo anti receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036]) en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6, Párr. [0065]), un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más excipientes tales como tensioactivos en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]) por adición de un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM. Donde dicho polipéptido es estable durante al menos tres meses a una temperatura entre 2 y 8 °C y luego de uno o más ciclos de congelación descongelación (Pág. 1, Párr. [0006]) y con tendencia disminuida a la formación de complejos del anticuerpo (Pág. 4, Párr. [0044]).

Por otra parte, el documento D2 enseña un método para estabilizar preparaciones de una inmunoglobulina, es decir, un anticuerpo que comprende adicionar a una solución acuosa un estabilizante seleccionado de uno o más AA no polares y/o básicos, donde dichos AA son seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina y ajustar el pH a un rango entre 4.2 y 5.4 (Pág. 1, Párr. [0017]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 14 y el método de D1 consiste en que el método de la anterioridad D1 no enseña la adición de metionina en la formulación y la concentración de anti-IL6R en la formulación está en el rango entre 0.05µg/mL y 20mg/mL.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 14 y la divulgación de D2 consiste en que la formulación líquida estabilizada de la anterioridad D2 no incluye un anticuerpo anti-IL6R y tampoco un buffer de histidina.

El efecto que logra el hecho de adicionar metionina a la formulación es disminuir la formación de dímeros del anticuerpo por exposición a radiación UV en una prueba de fotoestabilidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el método divulgado en D1 para obtener una composición líquida anticuerpo anti-IL6R con baja formación de dímeros y alta estabilidad.

Sin embargo, la adición de metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]) como agente estabilizante de una preparación de un anticuerpo con un pH entre 4.2 y 5.4 está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia adicionaría metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]) revelado en el documento D2 en la formulación acuosa de anti-IL6R divulgada en el documento D1 que incorpora un buffer de histidina en una concentración entre 1mM a 1000mM (Pág. 4, Párr. [0045]), un surfactante en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]) y un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM (Pág. 1, Párr. [0006]) para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 14 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

Las reivindicaciones dependientes 15 y 16 no mencionan alguna característica que hagan inventivo el método de la reivindicación 14, por lo cual se considera que no cumplen el requisito de nivel inventivo.

En respuesta a los argumentos de la Solicitante, en primer lugar este Despacho encuentra que el término “anticuerpo completo” empleado por la Solicitante en el capítulo reivindicatorio allegado bajo el No. 10-091445-00021-0000 del 04 de diciembre de 2013, no se encuentra definido en el capítulo descriptivo y tampoco es empleado en el campo técnico, ya que un anticuerpo consta de dos cadenas de polipéptidos, específicamente, dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas conectadas por enlaces disulfuro, donde estas últimas contienen dos dominios sucesivos: un dominio constante y un dominio variable, al que se une el antígeno. Por tanto, la expresión “anticuerpo completo” carece de sentido técnico, toda vez que un anticuerpo se debe definir por todos los elementos anteriormente descritos y por ende no existen anticuerpos incompletos. Asimismo, la Solicitante emplea en su memorial el término “sinergia” para denominar el efecto de la combinación de los AA arginina y metionina sobre la estabilidad de la formulación, se aclara a la Solicitante que en el campo técnico el término sinergia se emplea para designar el incremento en la actividad farmacológica entre dos fármacos que supera la contribución del efecto de la potencia de los mismos y se establece a partir de un isoblograma que permite evaluar gráficamente el efecto de pares de dosis de los fármacos en un nivel de actividad farmacológica específico.

Adicionalmente, este Despacho encuentra que la Solicitante no realizó la modificación de la reivindicación 12 (nueva cláusula 11), sobre la cual en el Oficio N° 13256, notificado por fijación en lista el 30 de julio de 2013, se indicó la falta de sustento en la descripción, toda vez que los ejemplos divulgados en la descripción únicamente presentan el efecto sobre la estabilidad del anti-IL6R al adicionar arginina y metionina y no presenta resultados por la adición de triptófano. Al respecto la Solicitante manifiesta su desacuerdo señalando que esta reivindicación independiente incluye todas las características esenciales de la invención y por ende el mismo efecto técnico y la misma solución. Al respecto este Despacho no encuentra sustento en la divulgación inicial que soporte un efecto sobre la estabilidad de un anti-IL6R por adición de arginina, metionina y triptófano, por lo que no es posible simplemente extrapolar que una formulación que incorpora los AA arginina y metionina como inhibidores de agregación, se va a comportar de la misma forma al adicionar un tercer AA de tipo aromático como el triptófano, por tanto, se reitera la falta de sustento en la descripción para dicha modalidad de la invención.

Asimismo, se indicó que la reivindicación 15 (nueva cláusula 11) corresponde a una reivindicación de producto, la cual no puede ser definida en términos de su proceso de fabricación toda vez que puede ser caracterizada por sus elementos constitutivos, sin embargo, la Solicitante no realizó ninguna modificación a la misma y tampoco se pronunció frente a este hecho.

La Solicitante argumenta que los documentos del estado de la técnica no divulgan ni sugieren la invención respecto a las altas concentraciones del anticuerpo formulado con la combinación de arginina y metionina como estabilizadores en las concentraciones específicas reveladas en el capítulo reivindicatorio. Señala adicionalmente, que los datos de la solicitud muestran un resultado inesperado asociado con la combinación de arginina y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

metionina mientras que ninguno de los documentos del estado de la técnica combina arginina y metionina ni evalúan la habilidad de la combinación para estabilizar un anticuerpo.

Al respecto este Despacho encuentra que contrario a lo afirmado por el solicitante el documento D2 enseña una formulación líquida que comprende altas concentraciones de un anticuerpo, específicamente, en el rango de 50 a 250mg/mL (Pág. 2, Párr. [0015]), y tal como en la presente solicitud incorpora un agente estabilizante seleccionado de uno o más AA no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina (Pág. 1, Párr. [0008]) y metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]).

Asimismo, aunque D2 no enseña un ejemplo específico de los resultados de la combinación de arginina y metionina en la estabilidad de la formulación, el conjunto del estado de la técnica, es decir, las anterioridades D1 y D2, indicarían claramente a una persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema técnico de formular una solución estable de anticuerpo en una concentración entre 100 y 300mg/ml, que la incorporación de metionina (indicado como un agente estabilizante solo o en mezcla con otros AA como arginina en una formulación líquida de un anticuerpo divulgado en D2) incrementaría la estabilidad de la formulación líquida de anti-IL6R divulgada en D1 disminuyendo la agregación del anticuerpo (Pág. 4, Párr. [0044]).

Continúa la Solicitante señalando que los ejemplos específicos demuestran que la combinación de arginina y metionina es efectiva en la estabilización de una formulación líquida de un anticuerpo a alta concentración (50 a 300 mg/ml) y los resultados muestran un efecto sinérgico derivado de dicha combinación, los cuales se muestran en las formulaciones A7-A9 y A25-A27, que muestran una inhibición en la dimerización al combinar arginina y metionina.

Al respecto este Despacho encuentra que claramente el documento D1 enseña la necesidad de incorporar un inhibidor de agregación del anticuerpo tal como arginina (1-1000mM) para incrementar la estabilidad de la formulación disminuyendo la agregación del anticuerpo (Pág. 4, Párr. [0044]), por tanto, una persona enfrentada al problema técnico de formular una solución estable de un anticuerpo anti-IL6R encontraría a partir de D1 la necesidad de emplear un inhibidor de agregación tal como arginina para disminuir la agregación es decir, la formación de complejos como dímeros, trímeros, tetrámeros, etc. Por su parte, D2 enseña claramente la necesidad de incorporar en una formulación líquida que contiene un anticuerpo en alta concentración uno o varios AA no polares y/o básicos, seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina, y ajustar el pH a un rango entre 4.2 y 5.4 (Pág. 1, Párr. [0017]) para obtener una formulación estable. Por tanto, el conjunto del estado de la técnica, es decir, las anterioridades D1 y D2, indicarían claramente a una persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema técnico de formular una solución estable de anticuerpo anti-IL6R en una concentración entre 100 y 300mg/ml, que la combinación de arginina como inhibidor de agregación (D1) y metionina (un agente estabilizante divulgado en D2) en una formulación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

que incorpora un buffer de histidina, un modificador de tonicidad y uno o más tensioactivos (Pág. 4, Párr. [0048-0049]) permite incrementar la estabilidad de la formulación disminuyendo la agregación del anticuerpo.

Asimismo, este Despacho encuentra que el documento D3 enseña una formulación acuosa estable de anticuerpos (0.1 a 50 mg/mL) que emplea un buffer, un AA y un surfactante (Pág. 2, Párr. [0018-0019]), donde dicho AA puede ser básico, neutro o aromático, preferiblemente arginina, glicina o metionina en una concentración entre 2 y 200mM (Pág. 2, Párr. [0024]). Por tanto, las enseñanzas generales en torno a los anticuerpos (D3) y específicas para un anticuerpo anti-IL6R (D1) muestran la necesidad de un inhibidor de agregación como arginina y metionina, lo cual en conjunto con el documento D2, que enseña la necesidad de incorporar uno o varios AA para estabilizar una formulación con una alta concentración de anticuerpo indicaría inexcusablemente a una persona del oficio normalmente versada en la materia que la formulación debe incluir varios AA para disminuir la agregación y por ende la dimerización del anticuerpo.

Concluye la Solicitante señalando que el efecto técnico inesperado de la invención es indicio del nivel inventivo y que de esta manera se puede concluir que la solicitud tiene novedad y nivel inventivo.

Al respecto este Despacho encuentra que el efecto técnico obtenido en cuanto la disminución de la dimerización del anticuerpo al combinar arginina y metionina no corresponde a un efecto técnico nuevo, toda vez que D1 enseña claramente que el uso de un inhibidor de agregación del anticuerpo tal como arginina (1-1000mM) permite incrementar la estabilidad de la formulación disminuyendo la agregación del anticuerpo (Pág. 4, Párr. [0044]) y D2 enseña como agente estabilizante de una formulación con una alta concentración de anticuerpo la combinación de uno o varios AA, por ejemplo arginina y metionina; por tanto, se tiene que la disminución en la dimerización del anticuerpo anti-IL6R es un efecto demostrado previamente por D1 para la arginina y el efecto en la estabilidad de un anticuerpo por la combinación de AA no polares y/o básicos, por ejemplo arginina y metionina, fue revelado por D2, por lo que la disminución en la dimerización del anticuerpo por la combinación de arginina y metionina como el revelado en la presente solicitud no es un efecto técnico inesperado.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:86140

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-091445

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la(s) sociedad(es) Tecnoquímicas S.A. e infundada la oposición presentada por la(s) sociedad(es) Synthesis S.A.S., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO : Denegar la patente de invención a la creación titulada: "PREPARACIÓN ESTABLE QUE CONTIENE ANTICUERPOS, QUE COMPRENDE ARGININA Y METIONINA".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha y F. Hoffmann-La Roche AG y a la(s) sociedad(es) opositora(s) Synthesis S.A.S y Tecnoquímicas S.A. entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 26 Dic 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
cavelier@cavelier.com

Doctor(a)
ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ
negocios@optimum-co.com

Doctor(a)
JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
info@reyes-abogados.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez