

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84723

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-132768

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 78538 del 19 de Diciembre de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTIRECEPTOR DE INTERLEUQUINA-6(IL-6R)”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 06 de Febrero de 2015, con el No. 12-132768-00016-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, se establece que la recurrente allega junto al memorial del recurso un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones y cancela la tasa por la modificación correspondiente. Señala la recurrente que el nuevo pliego reivindicatorio no implica una ampliación de la materia divulgada en la solicitud inicial.

Señala la recurrente que en la técnica de formulación de anticuerpos se reconoce que cada anticuerpo tiene requisitos de estabilidad únicos derivados de las diferencias en las secuencias de aminoácidos que establecen la especificidad del antígeno y asimismo que una formulación de excipientes que estabiliza un anticuerpo específico puede no ser adecuada para otro, debido a las diferencias en sus secuencias (Daugherty, et al., 2006 y Wang, et al., 2007).

Frente al estado de la técnica citado, la recurrente manifiesta que una persona versada en la materia no habría tenido ninguna razón para predecir que la formulación de excipientes que estabiliza el anticuerpo anti-IgE divulgado en el documento D1 podría estabilizar un anticuerpo anti-IL-6R como la reivindicada en la solicitud. Agrega la recurrente que Wang señala específicamente que una formulación de excipiente que estabiliza un anticuerpo específico puede no ser adecuado para otro debido a las diferencias en su secuencia y continúa resaltando que D1 se refiere a interleucinas pero no a receptores de interleucina, siendo la identidad entre IL-6 y el dominio extracelular de IL-6R menos al 18% y que por lo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84723

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-132768

tanto una persona versada en la materia no habría encontrado una expectativa razonable de que una formulación para un anticuerpo anti-interleucina sería aplicable a un anticuerpo frente al receptor de la interleucina en vista de las diferencias de estabilidad de las mismas. Concluye la recurrente que el documento D1 no proporciona información relevante para la persona versada en la materia en relación con la formulación de un anticuerpo anti-IL-6Ralfa, como la reivindicada en la invención y señala que solamente mediante un análisis retrospectivo utilizando la divulgación de la solicitud se puede reconocer alguna similitud entre las formulaciones reivindicadas y las formulaciones de la anterioridad.

Continúa la recurrente señalando que el ejemplo 6 de D1 enseña que no hubo diferencia en la estabilidad de las formulaciones líquidas que contienen arginina en presencia o ausencia de sacarosa, mientras que en el ejemplo 2 de la solicitud se demuestra que la adición de al menos un 2% de sacarosa mejora la estabilidad de un anticuerpo anti-IL-6R. Y reitera que ninguna de las formulaciones evaluadas en D1 incluye la misma combinación de componentes que se encuentran en las formulaciones reivindicadas de la invención y que dichas formulaciones de D1 no proporcionan una estabilidad superior en comparación con las formulaciones reivindicadas como se observa en el ejemplo 2 de D1, donde se indica que las dos formulaciones que contienen histidina presentan una turbidez de 0.2 a 0.27 almacenada a 5 °C en un período de 24 meses, mientras que las formulaciones reivindicadas de los ejemplos 4 y 5 presentan una turbidez de 0 almacenada a 5 °C en un periodo de 24 meses. Concluye que bajo condiciones similares, las formulaciones reclamadas son superiores a las formulaciones de D1 en relación con un parámetro de estabilidad, lo cual evidencia un efecto técnico sorprendente en cuanto a estabilidad se refiere, respecto a las formulaciones reveladas en D1 y D2 y se presenta como un indicio de nivel inventivo.

Concluye la recurrente que ni el documento D1, ni D2 ni la combinación de los mismos resultan válidas para afectar el nivel inventivo de la solicitud. Señala que el mérito investigativo de la invención ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, tales como Australia, Líbano, Marruecos, Panamá, Nueva Zelanda, Pakistán y Sudáfrica. Agrega la recurrente que el hecho de que otras oficinas hayan reconocido la novedad y el nivel inventivo a la solicitud, es un indicio de la patentabilidad de la misma, ya que el estudio fue realizado por personas idóneas con conocimientos técnicos en el área de interés y que dichos resultados pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar la patentabilidad, tal como lo señala el artículo 46 de la Decisión 486.

TERCERO: Que las sociedades opositoras TECNOQUÍMICAS S.A. y LAFRANCOL S.A.S., no presentaron respuesta frente al traslado de pruebas allegadas con el recurso.

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84723

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-132768

el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En primera instancia se establece que el nuevo capítulo reivindicatorio allegado bajo el No. 12-132768-00016-0000 de 06 de Febrero de 2015, conformado por 6 cláusulas es aceptado, ya que no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada de acuerdo con el Artículo 34 de la Decisión 486 y se cancela la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

Adicionalmente, este Despacho encuentra que la materia reclamada corresponde a una formulación que comprende: (i) 25 a 200 mg/ml de un anticuerpo anti-IL6R humana donde dicho anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de SEC ID NO: 18 y una región variable de la cadena ligera de SEC ID NO: 26, (ii) histidina entre 25 y 100mM; (iii) arginina entre 25 y 50mM; (iv) sacarosa entre 3 y 10% p/v y (v) polisorbato entre 0.1 y 0.2% p/v (Reivindicaciones 1 a 6).

Frente al estado de la técnica citado, este Despacho encuentra que el documento D1 enseña formulaciones farmacéuticas estables que comprenden un anticuerpo en una concentración entre 100 a 260 mg/ml, histidina en una concentración de 10 a 100mM, arginina en una cantidad de 50 a 200mM, y polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1% (Reivindicación 1). Por su parte, el documento D2 divulga un anticuerpo anti-IL-6R que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID N°19 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID N°27 (Resumen y secuencias).

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que en la técnica de formulación de anticuerpos se reconoce que cada anticuerpo tiene requisitos de estabilidad únicos derivados de las secuencias de aminoácidos que establecen la especificidad del antígeno, este Despacho realizó el análisis de los documentos citados por la recurrente. En el caso del documento publicado por Daugherty, A.L. and Mrnsy, R.J., titulado: *"Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics¹"*, el documento enseña que debido a la naturaleza proteica de los anticuerpos, las formulaciones presentan un carácter genérico, es decir, que son similares para la mayoría de proteínas terapéuticas, asimismo, enseña que en general las proteínas pueden ser degradadas por el calor, congelamiento, luz, pH extremos, agitación, algunos metales y solventes orgánicos (Pág. 689, Numeral 3, *"General concerns for antibody formulations"*). Por su parte, el documento publicado por Wang, W., et al., titulado: *"Antibody Structure, Instability, and Formulation²"*, divulga que los anticuerpos de forma similar a otras proteínas son susceptibles a la degradación física y química, inestabilidades que se pueden observar en estado líquido, congelado o liofilizado (Pág. 8, Col. derecha, primer párrafo). Asimismo, Wang, W., et al., divulga de forma específica una formulación

¹ Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839640>

² Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998873>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84723

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-132768

liquida de pH 6 que comprende un anticuerpo anti-IL-8 en concentración de 100mg/ml, arginina 15mM, histidina 15mM y sacarosa 200mM (Tabla 2, Pág. 10).

A partir de la lectura de los documentos citados por la recurrente, este Despacho encuentra que los anticuerpos debido a su carácter proteico pueden sufrir diferentes tipos de degradación tales como: oxidación, deamidación, agregación y fragmentación, sin embargo, dadas las similitudes entre las causas, vías y consecuencias de la degradación, las formulaciones no presentan mayores variaciones y se pueden llegar a considerar genéricas, toda vez que incorporan agentes antioxidantes, agentes anti-agregantes, uno o más reguladores de pH y preservantes. Este Despacho llama la atención a la recurrente al hecho que el documento publicado por Wang, W., et al., divulga una formulación líquida (pH 6) de un anticuerpo anti-IL-8 junto con arginina, histidina y sacarosa (Tabla 2, Pág. 10), que corresponden a los mismos elementos de la formulación divulgada en el documento D1 y de la presente solicitud, lo cual corrobora lo descrito por Daugherty and Mrnsy¹, quienes señalan el carácter genérico de las formulaciones de anticuerpos. Por lo tanto, a partir de la lectura crítica de los documentos citados por la recurrente, este Despacho concluye que independientemente de las regiones variables del anticuerpo, es una práctica común en la formulación de composiciones líquidas de anticuerpos, incorporar histidina, arginina y sacarosa como excipientes para estabilizar la formulación, además este Despacho a la luz de los documentos citados por la recurrente, no evidencia ningún resultado sorprendente de las formulaciones de la solicitud, toda vez que la formulación del anticuerpo anti-IL8 divulgado en Wang, W., et al., presenta estabilidad durante 6 meses bajo condiciones extremas de almacenamiento a 40 °C, mientras que la formulación reivindicada solamente muestra estabilidad durante 2 meses bajo las mismas condiciones (Tabla 24, Pág. 45).

En relación con el argumento de la recurrente donde manifiesta que una persona versada en la materia no habría tenido ninguna razón para predecir que la formulación de excipientes que estabiliza el anticuerpo anti-IgE divulgado en el documento D1 podría estabilizar un anticuerpo anti-IL-6R como el reivindicada en la solicitud. Al respecto, este Despacho encuentra que el documento D1 enseña inequívocamente que las formulaciones divulgadas resultan útiles para proteínas de membrana tales como receptores de células T (Pág. 3, Párr. 0030), por lo tanto, contrario a lo sugerido por la recurrente, el documento no se limita a la divulgación de interleucinas sino que se refiere específicamente a receptores de linfocitos T, dentro de los cuales una persona medianamente versada en la materia consideraría el receptor de la IL-6, el cual es expresado en poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+³ y que dentro del campo técnico de la invención cobra vital importancia toda vez que la IL-6 determina el destino de las células T

³ Hirata, Y., et al. Characterization of IL-6 receptor expression by monoclonal and polyclonal antibodies. The Journal of Immunology 1989 (143) 9: 2900-2906. Disponible en:
<http://www.jimmunol.org/content/143/9/2900.short>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84723

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-132768

vírgenes hacia células T reguladoras o pro-inflamatorias⁴, por tanto, este Despacho encuentra que contrario a lo afirmado por la recurrente, el documento D1 enseña sin ambigüedad la posibilidad de formular un anticuerpo contra un receptor de linfocitos T en altas concentraciones junto con histidina (10-100mM), sacarosa (20-350 mM) arginina (100-200 mM) y polisorbato (Pág. 1, Párr. 0012-0013), y además indica claramente que la incorporación de arginina permite incrementar la concentración del anticuerpo a 200mg/ml sin la precipitación o formación de un gel (Pág. 28, Párr. 0288). Por lo tanto, este Despacho encuentra que la formulación reivindicada que comprenden un anti-IL6R junto con histidina, sacarosa, arginina y polisorbato, no evidencia ningún aporte inventivo, toda vez que el documento D1 enseña la misma formulación y su utilidad en el campo de los anticuerpos, específicamente frente a receptores de células T, tales como el receptor de la IL-6 (Pág. 3, Párr. 0030).

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que solamente mediante un análisis retrospectivo se pueden encontrar similitudes entre las formulaciones reivindicadas y las formulaciones de la anterioridad D1. Este Despacho aclara a la recurrente que el examen de patentabilidad realizado por este Despacho se ejecutó sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada, siendo dicho análisis generado a partir de documentos del mismo campo técnico, por lo cual el examinador se situó en el momento que se planteó la necesidad de desarrollar una formulación líquida estable de alta concentración de tocilizumab, siendo establecidos los documentos D1 y D2 como el estado del arte más cercano, por lo que se aclara a la recurrente que el análisis del Examinador muestra la obviedad de la invención a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia y no de un análisis retrospectivo de la invención.

Frente al argumento de la recurrente donde señala que el ejemplo 6 de D1 enseña que no hubo diferencia en la estabilidad de las formulaciones líquidas que contienen arginina en presencia o ausencia de sacarosa, mientras que en el ejemplo 2 de la solicitud se demuestra que la adición de al menos un 2% de sacarosa mejora la estabilidad de un anticuerpo anti-IL-6R. Al respecto, este Despacho coincide con la recurrente en el hecho que las dos formulaciones comparadas presentan estabilidad en términos de potencia del anticuerpo hasta por 24 o 3 meses bajo condiciones de 5 o 30 °C, respectivamente, sin embargo, se llama la atención a la recurrente al hecho que la formulación que incorpora arginina presenta una concentración del anticuerpo de 150mg/ml, mientras que

⁴ Chen, X., et al. Blockade of interleukin-6 signaling augments regulatory T-cell reconstitution and attenuates the severity of graft-versus-host disease. Blood, (2009), 114, 4: 891-900. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/114/4/891.full.pdf?sso-checked=true>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84723

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-132768

una formulación convencional sin la adición de arginina solamente permite la incorporación de 80mg/ml del anticuerpo, por lo tanto, la principal conclusión de los estudios de estabilidad divulgados en el documento D1, es que las formulaciones que incorporan arginina permiten incrementar la concentración del anticuerpo por arriba de 100mg/ml y son estables durante al menos 24 meses bajo condiciones de refrigeración, lo cual corresponde al problema técnico planteado en la presente solicitud, por tanto, contrario a lo señalado por la recurrente, el documento D1 soluciona el mismo problema técnico planteado por la presente solicitud y genera como solución una formulación de alta carga del anticuerpo que contiene como excipientes histidina, arginina, sacarosa y polisorbato (Pág. 1, Párr. 0012-0013) y por ende, este Despacho no evidencia resultados inesperados o sorprendentes puesto que ya era conocido en el estado de la técnica que un anticuerpo de alta concentración formulado con histidina (10-100mM), arginina (50-200mM), polisorbato (0.01 a 0.1%) (Reivindicación 1) y sacarosa (20-350mM) presenta estabilidad a largo plazo bajo condiciones de almacenamiento a 5 °C (Párr. [0275-0287]).

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que el mérito investigativo de la invención ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, este Despacho aclara a la recurrente que el sistema adoptado por la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas de Patentes de cada País Miembro. Dicha actividad se encuentra regulada por la normativa comunitaria en la que se contempla la independencia de las Oficinas nacionales competentes para realizar el respectivo examen de patentabilidad, razón por la cual el argumento que plantea la recurrente frente a la concesión en las oficinas de Australia, Líbano y otras, no resulta procedente.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 78538 del 19 de Diciembre de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la solicitante REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., y a las sociedades TECNOQUÍMICAS S.A. y LAFRANCOL S.A.S. en su calidad de opositoras,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:84723

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-132768

advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 28 Oct 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

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

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

Doctor(a)
TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra
Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández