

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33150

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-153702

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. 31530 del 14 de Mayo de 2014 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIÓN ESTABLE DE MIA/CD-RAP”, 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 01 de Julio de 2014 con el No. 12-153702-00008-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad SCIL TECHNOLOGY GMBH, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que se exponen a continuación:

La sociedad recurrente manifiesta que el antecedente D1 está dirigido a la provisión de una composición seca que comprende la proteína CD-RAP liofilizada, un lípido y un agente promotor de la fusión donde la concentración de la proteína va desde 0.3 a 3mg/mL mientras que la solicitud proporciona una formulación acuosa estable, en la cual la proteína CD-RAP en una concentración mínima de 5mg/mL se disuelve directamente con un aminoácido cargado. Continúa la recurrente señalando que la presente solicitud proporciona una solución acuosa estable carente de vesículas y que utiliza AA polares ácidos y alcalinos cargados mientras que D1 afirma que los aminoácidos (AA) alcalinos promueven el proceso de fusión esencial para la obtención de vesículas multilamelares y además apoya la estabilidad de la proteína formulada durante la liofilización, por lo que el uso de AA alcalinos (lisina, arginina e histidina) está vinculado exclusivamente a la presencia de lípidos/vesículas.

La recurrente menciona diversos factores que afectan la estabilidad de las proteínas y señala que el documento US5580856 enseña agentes que pueden añadirse para estabilizar una proteína liofilizada durante o después de la rehidratación pero no enseña que debe añadirse un estabilizador de rehidratación a dicha proteína por lo que aun cuando el lector experto estuviera consciente de esas opciones tendría que averiguar para su proteína las mejores condiciones, las cuales solo podrían determinarse con experimentación adicional.

Continúa la recurrente señalando que D2 describe soluciones acuosas reconstituidas del anticuerpo rhuMAb HER2 pre-liofilizado, en los cuales el tampón de histidina se utiliza por sus propiedades lioprotectores para reducir la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33150

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-153702

inestabilidad química y/o física del anticuerpo luego de la liofilización, siendo el agente preferido un azúcar no reductor tal como trehalosa o sacarosa.

Señala además la recurrente que D2 se refiere a un anticuerpo, una proteína diferente de CD-RAP y por lo que los estabilizadores útiles para un anticuerpo específico no pueden extrapolarse a otras proteínas y concluye: *“... no existe ningún incentivo en D2, además en combinación con el uso de aminoácidos como promotores de la fusión, con el objetivo de obtener vesículas como se describe en D1 para el uso de los aminoácidos de la reivindicación 1 en una formulación acuosa estable que comprende la proteína CD-RAP”*.

Respecto a la divulgación de D3 señala la recurrente que describe una formulación acuosa estable que comprende un polipéptido que contiene un dominio Fc, un inhibidor de la agregación tal como L-arginina o L-cisteína y específicamente enseña una composición que comprende TNFR:Fc 5mg/mL, L-arginina (25mM), fosfato de sodio (25mM), NaCl 98mM y sacarosa 1%. Posteriormente señala que los aminoácidos (AA) L-arginina o L-cisteína actúan reduciendo la agregación del polipéptido que contiene el dominio Fc en una formulación y que a partir de una lista de estabilizadores químicamente distintos que podrían ser elegidos por un experto, la lisina resultó ser adecuada por lo que el uso de aditivos no puede extrapolarse de una proteína específica a otra proteína no relacionada.

Argumenta la recurrente que en el documento D2 el término proteína hace referencia a un peso molecular de entre 15-20 KDa mientras que CD-RAP tiene un peso molecular de 11KDa, por lo que un experto no tendría en cuenta D2 que está dirigido a proteínas con un peso molecular superior al del CD-RAP. Señala adicionalmente, que los polipéptidos divulgados en D3 contienen un dominio Fc, siendo el etanercept un polipéptido de 150 KDa y remarca que no se conocen polipéptidos con dominio Fc con peso molecular de 11 KDa, ya que el dominio Fc por sí solo tiene un peso molecular de 50KDa, por lo que una persona experta en la técnica no consideraría una formulación para estabilizar un polipéptido con el etanercept obviamente adecuado para estabilizar una formulación de una proteína de bajo peso molecular como CD-RAP.

Concluye la recurrente que: *“...no es posible extrapolar automáticamente la influencia de aminoácidos específicos para la estabilización de anticuerpos con un peso molecular de aprox. 150 KDa (como en D2 y D3) a sus propiedad en vista de la estabilización de cualquier otra proteína hidrófila, por ejemplo, pequeñas proteínas globulares de un solo dominio como CD-RAP”* y señala que si la persona experta tuviera la intención de comenzar con un nuevo sistema tampón tendría que considerar muchas posibilidades diferentes por lo que se puede concluir que la invención no es evidente para una persona experta en la técnica, ni a partir de D1, ni de las combinaciones de D1 con los documentos D2 o D3.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33150

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-153702

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Con relación al argumento según el cual: *“D1 afirma que los aminoácidos (AA) alcalinos promueven el proceso de fusión esencial para la obtención de vesículas multilamelares y además apoya la estabilidad de la proteína formulada durante la liofilización, por lo que el uso de AA alcalinos (lisina, arginina e histidina) está vinculado exclusivamente a la presencia de lípidos/vesículas”,* este Despacho reitera que tal como fue expresado en la Resolución No. 31530, la anterioridad D1 enseña formulaciones de tipo liposoma que contienen múltiples bicapas lipídicas y un compartimento central o núcleo que contiene el agente activo en solución acuosa (Pág. 12, Líneas 3 a 10) donde dichos liposomas incorporan un “agente promotor de fusión” que de acuerdo con la memoria descriptiva corresponde a un excipiente o componente que estabiliza la estructura nativa de la proteína y que además ayuda a la ruptura o fragmentación de las membranas lipídicas durante el proceso de liofilización y a la encapsulación del agente activo durante la formación de las vesículas multilamelares después de la rehidratación; dicho agente es seleccionado de: arginina, histidina, citrulina y lisina en forma de sales fosfato, sulfato o cloruro o mezclas de las mismas (Pág. 13, Línea 23 a Pág. 14, Línea 6).

Por lo tanto, contrario a lo señalado por la recurrente este Despacho encuentra que estas referencias hacen explícita la función de los AA (arginina, histidina y lisina) como agentes estabilizantes de la proteína CD-RAP en solución acuosa, tal como en la presente solicitud. El análisis de los ejemplos divulgados en la anterioridad D1 permite evidenciar que la solución de la proteína CD-RAP atrapada dentro del liposoma puede contener como agente estabilizante un buffer arginina (420mM) fosfato pH 7.5 (ejemplo 1, Pág. 33, Líneas 5 a 21) o los aditivos señalados en la Tabla 1 del ejemplo 2 (Pág. 34); en este último se evaluó la estabilidad de la proteína en solución mediante HPLC y los resultados muestran que el uso de buffers de fosfato con arginina (350mM) pH 7.5, histidina (350mM) pH 7.5 o lisina (350mM) pH 7.5 mantienen la estabilidad de la proteína (Pág. 35, Líneas 14 a 21).

Toda vez que estos resultados fueron obtenidos después de un proceso de liofilización y rehidratación de la solución que contiene la proteína CD-RAP sometiendo la solución a condiciones asociadas a la agregación de proteínas, es decir, a la formación de ensamblajes moleculares de forma covalente de forma reversible o irreversible que llevan a la aparición de turbidez o de fases en una solución junto con una disminución de la actividad biológica de la proteína¹; por lo tanto a partir del análisis de D1 resulta evidente para una persona versada en la materia que el uso de un buffer de fosfato con la incorporación de arginina (350mM), histidina (350mM) o lisina (350mM) a un pH 7.5 permite la estabilización

¹ Cornell, M.M., et al. Stability of Protein Pharmaceuticals: An Update. Pharmaceutical Research, 27: 4, 04/2010.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33150

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-153702

de la proteína CD-RAP en solución acuosa aún después de ser sometida a procesos de congelación, liofilización y rehidratación.

Table 1: Characterization of DRVs with different fusion promoting agents

Additives	Protein stability	Average size	Dipersion	EE [%]	Physiol. Osmol.
Trehalose 5% (w/v)	+	-	+	nd	+
Trehalose 3% (w/v)/ Mannitol 2% (w/v)	+	-	+	nd	+
Trehalose 2% (w/v)/ Mannitol 3% (w/v)	+	-	+	nd	+
Mannitol 5% (w/v)	+	-	+	nd	+
PEG4000 5% (w/v)	+	+	-	nd	+
Glycin 1.1% (w/v)	-	+	+	-	+
Glycin 1.1% (w/v)/ 20 mM KCl/ 150 mM KH2PO4	+	+	+	-	-
350 mM Arginin/ H3PO4/ pH 7.5	+	+	+	+	+
350 mM Histidin/ H3PO4/ pH 7.5	+	+	+	+	+
350 mM L-Lysin/ H3PO4/ pH 7.5	+	+	+	+	+
phosphate buffered saline pH 7.4	-	+	+	nd	+

En relación con el argumento de la recurrente que señala: “...el documento US5580856 enseña agentes que pueden añadirse para estabilizar una proteína liofilizada durante o después de la rehidratación pero no enseña que debe añadirse un estabilizador de rehidratación a dicha proteína por lo que aun cuando el lector experto estuviera consciente de esas opciones tendría que averiguar para su proteína las mejores condiciones, las cuales solo podrían determinarse con experimentación adicional”, este Despacho reitera que la anterioridad D1 enseña que el uso de un buffer de fosfato junto con arginina, histidina o lisina (pH 7.5) permite estabilizar la proteína CD-RAP en solución acuosa aunque sea sometida a procesos de congelación, liofilización y rehidratación; por lo cual la persona versada en la materia no tendría que evaluar múltiples condiciones experimentales ya que cuenta con datos experimentales que muestran específicamente la estabilidad de CD-RAP en un buffer fosfato (pH 7.5) con un AA seleccionado de arginina, histidina o lisina.

En respuesta al argumento de la recurrente según el cual D2 se refiere a un anticuerpo, una proteína diferente de CD-RAP y por lo que los estabilizadores útiles para un anticuerpo específico no pueden extrapolarse a otras proteínas, este Despacho encuentra que aunque corresponden a proteínas con pesos moleculares diferentes, resulta evidente para una persona versada en la materia que al utilizar los mismos medios técnicos, es decir, un buffer de histidina como inhibidor de la agregación de la proteína revelado en el documento D2, se alcanza el mismo resultado, el cual corresponde a la estabilización de la proteína en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33150

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-153702

solución acuosa; por lo cual, se puede concluir con certeza que no hay un efecto técnico inesperado y por lo tanto no supera las objeciones frente al nivel inventivo.

Adicionalmente, de forma contraria a lo señalado por la recurrente: “... *no existe ningún incentivo en D2, además en combinación con el uso de aminoácidos como promotores de la fusión, con el objetivo de obtener vesículas como se describe en D1 para el uso de los aminoácidos de la reivindicación 1 en una formulación acuosa estable que comprende la proteína CD-RAP*”, este Despacho encuentra que D1 enseña inequívocamente la posibilidad de formular una solución acuosa estable de CD-RAP por adición de un buffer fosfato (pH 7.5) con un AA seleccionado de arginina, histidina o lisina y por su parte D2 muestra que al utilizar un buffer de histidina se logra la estabilización de una proteína de alto peso molecular en solución acuosa, ya que se inhibe la agregación, la cual es una de las causas de inestabilidad física (turbidez, separación de fases, etc.) y disminución de la actividad biológica de las formulaciones de proteínas ¹. Por lo tanto, el formular una solución acuosa estable de CD-RAP y un AA seleccionado de glicina, arginina, lisina, histidina, ácido aspártico y ácido glutámico como el de la presente solicitud, no implica ningún salto en la regla técnica, toda vez que el documento D1 mostró la estabilidad de CD-RAP en solución acuosa al formularla con buffer fosfato (pH 7.5) y arginina, histidina o lisina y el documento D2 mostró la inhibición de la agregación de una proteína de alto peso molecular al formularla con un buffer de histidina, por lo cual la presente solicitud caree de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Respecto a la divulgación del documento D3 señala la recurrente que: “... *los aminoácidos (AA) L-arginina o L-cisteína actúan reduciendo la agregación del polipéptido que contiene el dominio Fc en una formulación y que a partir de una lista de estabilizadores químicamente distintos que podrían ser elegidos por un experto, la lisina resulto ser adecuada por lo que el uso de aditivos no puede extrapolarse de una proteína específica a otra proteína no relacionada*”, este Despacho encuentra que la anterioridad emplea arginina o cisteína como estabilizantes de una solución proteica, la cual corresponde a una de las técnicas ampliamente reportadas en el estado de la técnica debido a que la arginina incrementa la solubilidad de moléculas que tienden a experimentar fenómenos de agregación y que ha sido utilizada con éxito en diferentes tipos de proteína como anticuerpos, interleucinas, metaloproteasas y casein-quinasa². Este Despacho reitera que la presente invención resulta evidente para una persona versada en la materia ya que utiliza medios técnicos conocidos, es decir, la incorporación de un AA como inhibidor de la agregación de una proteína en una formulación revelado en el documento D3, con el mismo resultado, es decir, la estabilización de la proteína en solución acuosa; por lo tanto, se concluye que no hay un efecto técnico inesperado al formular una solución acuosa de CD-RAP estable frente a ciclos repetidos de congelamiento-descongelamiento como la

² Hamada H., et al. Effect of Additives on Protein Aggregation. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2009, 10, 400-407

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33150

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-153702

reivindicada en la presente solicitud, toda vez que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 anticipan la presente invención ya que divulgan una formulación acuosa de CD-RAP en un buffer fosfato y arginina que es estable a procesos de congelación, liofilización y rehidratación (divulgado en D1) y el uso de arginina como aditivo para inhibir la agregación de proteínas (divulgado en D3).

En referencia al argumento de la recurrente que hace referencia al peso molecular de las proteínas utilizadas en las anterioridades D2 y D3 que corresponden a proteínas con un peso molecular entre 15-20 KDa y polipéptidos con un dominio Fc con un peso molecular mayor a 50 KDa, respectivamente, mientras que CD-RAP tiene un peso molecular de 11KDa; este Despacho encuentra que la utilización de arginina como estabilizador de soluciones de proteínas no se limita a proteínas con un peso mayor a 15 KDa, toda vez que para un técnico versado en la materia es ampliamente conocido el uso exitoso de la arginina como agente estabilizante en soluciones de proteínas con diferente peso molecular, tales como insulina (10.9 KDa), mioglobina (17 Kda) y anhidrasa carbónica (34KDa), en las cuales se ha mostrado que la arginina se orienta alrededor de las proteínas generando espacios que disminuyen la agregación proteína-proteína³.

Por lo tanto, contrario a lo señalado por la recurrente quien argumenta que: “...no es posible extrapolar automáticamente la influencia de aminoácidos específicos para la estabilización de anticuerpos con un peso molecular de aprox. 150 KDa (como en D2 y D3) a sus propiedades en vista de la estabilización de cualquier otra proteína hidrófila, por ejemplo, pequeñas proteínas globulares de un solo dominio como CD-RAP”, este Despacho considera que el uso de arginina no se restringe a las proteínas descritas en los documentos D2 y D3, sino que es una técnica que hace parte de los conocimientos generales del versado en la materia para disminuir la agregación de proteínas de bajo, medio y alto peso molecular en soluciones acuosas ^{2,3}; por lo tanto, contrario a lo argumentado por la recurrente no se requiere extrapolar la influencia de la arginina en función del peso molecular de la proteína de interés, ya que para el versado en la materia la adición de arginina es el método convencional para el re-plegamiento de las proteínas y la inhibición de la agregación².

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.

³ Banes, B.M. Stabilization of proteins against aggregation by solution additives. Trabajo para optar al título de PhD, Departamento de Ingeniería Química, Massachusetts Institute of Technology, septiembre 2004, págs. 111-112. Disponible en: https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCYQFjAA&url=http%3A%2F%2Fdspace.mit.edu%2Fopenaccess-disseminate%2F1721.1%2F52391&ei=X9ZrVau9NdeWYQS26YGoBA&usq=AFQjCNFQj2-aKaUzszByZi3E3L6jDPOF_Q&bvm=bv.94455598,d.aWw

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33150

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-153702

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 31530 del 14 de Mayo de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad SCIL TECHNOLOGY GMBH, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Jun 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, MAIL@RUBIOLAWYERS.COM

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez