

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82272

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-009151

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. 78611 del 19 de Diciembre de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “UN NUEVO CONJUGADO DE GRANULOCITO COLONIA-ESTIMULANTE FACTO (G-CSF) CON POLIETILENO GLICOL”, 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. 13-009151-00018-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad CLOSED JOINT STOCK COMPANY BIOCAD, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Frente al análisis de nivel inventivo la recurrente señala que el documento D1 divulga un G-CSF conjugado con un polímero N-hidroxi-succinimidil éster de carboximetil-metoxi PEG con peso molecular (MW) de 6 a 25KDa obtenido bajo condiciones de pH, tiempo de agitación y proceso de aislamiento que dan como resultado una mezcla de isómeros posicionales, los cuales difieren de los conjugados de la solicitud reclamada. Agrega la recurrente que el incremento del MW del PEG incrementa la toxicidad del conjugado, así como los problemas de acoplamiento, ya que las unidades de PEG pueden obstruir estéricamente fijándose a diferentes aminoácidos del G-CSF. Señala la recurrente que el conjugado reivindicado presenta mejor actividad y mayor estabilidad en almacenamiento frente a lo divulgado en el documento D1 (Tablas 4 y 5).

Respecto al documento D2, la recurrente señala que la anterioridad divulga un G-CSF conjugado con metoxi-PEG-aldehído de entre 40 y 100 KDa, el cual incluye un sustitución en la posición 17 de modo que dicho derivado no puede tener metionina extra terminal (Pág. 5, Líneas 18-24), por lo que las propiedades físicas y químicas del conjugado son diferentes a las del G-CSF simple o al conjugado de la solicitud que tiene metionina terminal. Resalta la recurrente que el reemplazo y modificación de la secuencia de aminoácidos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82272

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-009151

en una proteína puede llevar a diferentes propiedades de las proteínas, y concluye que dichos aminoácidos pueden ser inútiles para la conjugación de PEG y la proteína puede tener diferente punto isoelectrico o estructura espacial de forma que no pueda aplicarse un método para preparar un conjugado PEG como el reclamado en la solicitud.

Concluye la recurrente que a partir de los documentos D1 y D2, una persona experta en la técnica no puede predecir que los conjugados de G-CSF y PEG de MW 30-40 KDa puedan poseer más actividad que los conjugados de la técnica anterior y por lo tanto la invención reclamada no se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

Frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D3 y D4, la recurrente manifiesta que el documento D4 divulga la relación entre el MW de los conjugados PEG-G-CSF y el aumento en los niveles de neutrófilos, sin embargo, manifiesta que dichos conjugados corresponden a PEG conjugado con muteínas del G-CSF, que no puede ser considerada nativa y que tiene diferente estructura, propiedades fisicoquímicas y actividad biológica. Continúa señalando que el documento D3 revela un método de obtención de un derivado de PEG y su uso para preparar conjugados PEG-anticuerpo por un grupo lisina (Col. 5, Líneas 66-68), mientras que en los conjugados de la solicitud la pegilación se realiza en la metionina N-terminal.

Concluye la recurrente que a partir de combinación de los documentos D3 y D4, no se puede afirmar que una persona experta en la técnica puede llegar al conjugado PEG-G-CSF obtenido por el método de la reivindicación 1. Agrega que las reivindicaciones 1 a 6 presentan características relevantes y distintivas, que involucran nivel inventivo respecto a los documentos D1 a D4 del estado de la técnica.

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

En primera instancia este Despacho encuentra que la invención comprende las siguientes modalidades:

- (i) un conjugado PEG-G-CSF con monometoxipolietilen glicol ligado a la metionina N-terminal de SEC ID NO: 1 (Reivindicaciones 1 a 3);
- (ii) una composición que comprende un conjugado PEG-G-CSF, acetato de sodio, ácido acético glacial, polisorbato, manitol y API (Reivindicaciones 4 a 6).

Frente al estado de la técnica citado, este Despacho encuentra que el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82272

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-009151

documento D1 divulga un conjugado de G-CSF y derivados mono-metoxi-PEG (Ejemplo 2, Col. 18, Línea 41 a Col. 20, Línea 52) y N-hidróxi-succinimidil éster de carboxi-metil-metoxi PEG (Ejemplo 1, Col. 12, Línea 47 a Col. 15, Línea 30).

Por su parte, el documento D2 enseña un conjugado con metoxi-PEG-aldehído de 40kD (Ej.4).

El documento D3 divulga un método de obtención de un derivado de polietilenglicol y su uso como agente para proporcionar conjugados con anticuerpos (Resumen). Y finalmente el documento D4 divulga la relación de actividad existente entre el peso molecular de conjugados de PEG-G-CSF y el aumento en los niveles de neutrófilos (Resumen).

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que el documento D1 divulga una mezcla de isómeros posicionales del conjugado de G-CSF con un polímero N-hidroxi-succinimidil éster de carboximetil-metoxi PEG con MW de 6 a 25KDa que difieren de los conjugados de la solicitud reclamada. Este Despacho se permite aclarar que además de los conjugados mencionados por la recurrente, el documento D1 divulga en el ejemplo 2 conjugados mono-metoxi-PEG-G-CSF unido a través del residuo N-terminal (Col. 18, Línea 41 a Col. 20, Línea 52). El documento divulga las condiciones de reacción para obtener dichos conjugados con MW entre 25 y 44 KDa mediante alquilación reductiva (Tabla 4, Col. 19), a los cuales se les confirmó la conjugación N-terminal mediante el clivaje de PEG con CNBr (Col. 19, Líneas 59 a 63) y mostraron la inducción de un incremento en el recuento de células blancas in vivo (Col. 20, Líneas 1 a 18), así como una agregación menor al 16% en almacenamiento durante 8 semanas a 45 °C (Tabla 5, Col. 20, Líneas 19 a 53).

Por lo tanto, contrario a lo señalado por la recurrente, el documento D1 divulga un conjugado biológicamente activo mono-metoxi-PEG-G-CSF unido a través del residuo N-terminal (Col. 18, Línea 41 a Col. 20, Línea 52) con MW entre 25 y 44KDa, por lo que este Despacho concluye que el documento D1 anticipa los conjugados reclamados en la presente solicitud.

En relación a la supuesta mayor estabilidad en almacenamiento del conjugado de la solicitud frente a lo divulgado en el documento D1, se debe aclarar a la recurrente que los datos consignados en la Tabla 5 del documento D1 (Col. 20, Líneas 19 a 53) corresponden a resultados de un ensayo de estabilidad acelerado, en el cual se determina la agregación del conjugado sometido a condiciones extremas (45 °C), mientras que los resultados del estudio de estabilidad de la tabla 6 de la presente solicitud (Pág. 26) corresponden a los resultados del almacenamiento a 6 °C, por lo tanto, dichos resultados no son

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82272

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-009151

directamente comparables toda vez que sus objetivos son diferentes, ya que el ensayo de estabilidad acelerado (condiciones extremas) permite establecer la vida útil del producto y definir las principales alteraciones del mismo, mientras que el de envejecimiento natural busca definir todos los factores o causas que alteran la estabilidad del agente activo; sin embargo, a partir de los resultados consignados en el documento D1 se puede estimar un tiempo de vida útil de hasta 2 años bajo condiciones de almacenamiento en condiciones de refrigeración, de acuerdo con las guías del ICH¹, por lo que este Despacho no evidencia resultados superiores o inesperados en cuanto a estabilidad se refiere, entre los conjugados divulgados en D1 y los reclamados en la presente solicitud.

En relación al argumento de la recurrente donde señala que los conjugados PEG-G-CSF (MW 40-100 KDa) divulgados en D2 son diferentes a los de la solicitud, debido a que el G-CSF de la anterioridad incorpora una sustitución en la posición 17 y no contiene la metionina terminal, este Despacho coincide con la recurrente en el hecho que el G-CSF divulgado en el documento D2 presenta una modificación en la posición 17 (Ser17Cys) (Pág. 7, Líneas 26 a 29 de D2 y detallado en la patente CA2378543), siendo dicha modificación utilizada para incrementar la producción de la proteína recombinante soluble en *E. coli*, en lugar de adicionar un residuo de metionina adicional (Pág. 3, Líneas 16 a 27), por lo tanto, el conjugado divulgado en el documento D2 corresponde a un polímero PEG unido al G-CSF a través del residuo carboxi terminal de treonina (Pág. 8, Líneas 7 a 16). Sin embargo, se llama la atención al hecho que en la Resolución 78611 del 19 de Diciembre de 2014 se afectó el nivel inventivo de los conjugados de la solicitud a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, estableciendo como única diferencia entre el documento D1 y los conjugados de la reivindicación la existencia de un espaciador alquílico lineal de 4 carbonos. Tal como se discutió previamente, aunque el G-CSF del documento D2 no presenta la misma estructura que el de la solicitud, dicha anterioridad revela el uso de un polímero de PEG soluble en agua que incorpora un grupo aldehído reactivo que se une al grupo amino del aminoácido terminal del G-CSF del tipo alcoxi-PEG-aldehído (Pág. 8, Líneas 7 a 16).

Frente a los argumentos de la recurrente donde señala que el documento D3 revela un método de obtención de un derivado de PEG y su uso para preparar conjugados PEG-anticuerpo por un grupo lisina (Col. 5, Líneas 66-68), mientras que en los conjugados de la solicitud la pegilación se realiza en la metionina N-terminal, este Despacho coincide con la recurrente en el hecho que la anterioridad enseña que la unión del PEG propionaldehído procede vía

¹ Disponible en:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82272

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-009151

aminación reductiva a través de residuos lisina y a través de la metionina N-terminal.

Respecto al argumento de la recurrente donde manifiesta que el documento D4 divulga la relación entre las propiedades biológicas y el MW de conjugados PEG con muteínas del G-CSF, los cuales no presentan las mismas propiedades que la proteína nativa. Al respecto, este Despacho encuentra que aunque el documento D4 no hace mención de los conjugados PEG-G-CSF, incorpora por referencia en la sección de "Material and methods", el documento: "*Modification of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) and its derivative ND 28 with polyethylene glycol*"², el cual enseña sin ambigüedad que el principal residuo reactivo para la reacción de pegilación en rhG-CSF o ND28 (nartograstim) es la metionina N-terminal - Met -1- (Fig. 1). Yamasaki, M., et al., también divulgan la formación de un conjugado PEG-rhG-CSF por reacción de la proteína recombinante con un PEG-N-hidroxisuccinimidil ester de 5KDa. Por lo tanto, este Despacho considera que a partir del documento D4 y las referencias incorporadas en el mismo, una persona medianamente versada en la materia modificaría las condiciones de reacción de la pegilación para obtener un conjugado PEG-G-CSF con MW de 5 a 15KDa y pegilado a través de la metionina N-terminal como lo divulga Yamasaki, M., et al².

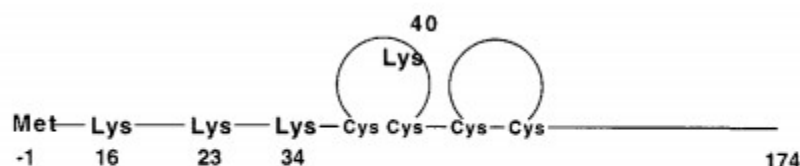


Fig. 6. The reactive sites for activated PEG in rhG-CSF and ND 28. There are 5 reactive sites, namely, 1 N-amino terminal amino group and 4 ϵ -amino groups of Lys. Five reactive sites are concentrated in N-amino terminal portion.

Figura 1. Diagrama que presenta los sitios reactivos de pegilación en la proteína rh-G-CSF.

Por lo tanto, este Despacho concluye que la conjugación del G-CSF con derivados alcoxi lineales-PEG-aldehído a través de un aminoácido N-terminal para aumentar la estabilidad y mejorar los parámetros farmacocinéticos ya se

² Yamasaki, M., et al., Modification of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) and its derivative ND 28 with polyethylene glycol J Biochem Tokyo, 115 (1994), p. 814. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/biochemistry1922/115/5/115_5_814/_pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82272

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-009151

encontraba divulgado en el documento D2, que se refiere a un conjugado de PEG-G-CSF y metoxi-PEG-aldehído de 40kD con vida media prolongada, actividad biológica aumentada e inmunogenicidad reducida (Pág. 5 Línea 26-30), por lo que una persona medianamente versada en la materia sustituiría el reactivo mono-metoxi-PEG-G-CSF divulgado en la reacción de pegilación del documento D1 (Col. 18, Línea 41 a Col. 20, Línea 52) por un derivado alcoxi lineal-PEG-aldehído como el divulgado en los documentos D2 o D3, para obtener un conjugado PEG-G-CSF unido a través del residuo N-terminal como el reivindicado en la presente solicitud, con propiedades farmacocinéticas y estabilidad en anaquel mejoradas.

Frente al análisis de patentabilidad de las composiciones, este Despacho reitera a la recurrente que el documento D1 divulga una composición que comprende un conjugado PEG-G-CSF formulado junto con excipientes tales como acetato, reguladores de pH y fuerza iónica, manitol, polisorbato 80 y preservantes (Col. 11, Líneas 10 a 32). Y que por su parte el documento D2 enseña la incorporación de agentes reguladores del pH en composiciones que comprenden el G-CSF junto con acetato de sodio con valores de pH entre 4 a 6 (Pág. 9-10), por lo tanto, una persona versada en la materia incorporaría en una composición farmacéutica el acetato de sodio como regulador del pH 4-6, que asegura la estabilidad de la proteína G-CSF tal como lo divulga el documento D2 (Pág. 9-10), en la formulación divulgada en el documento D1, para llegar así al objeto de la presente solicitud con la certeza de preservar la estabilidad y actividad biológica del conjugado, toda vez que el documento D1 divulga que dichas formulaciones permiten mantener más del 80% del conjugado sin agregación después de 8 semanas en condiciones extremas (45 °C) (Col. 20, Líneas 19 a 53).

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. 78611 del 19 de Diciembre de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82272

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-009151

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la solicitante CLOSED JOINT STOCK COMPANY BIOCAD, y a las sociedades TECNOQUIMICAS S.A. y LAFRANCOL S.A. en su calidad de opositoras, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 20 Oct 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDÓ DEL CASTILLO

Doctor(a)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, mde@mdelaw.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: Jesus Fernel Garcia Garcia
Aprobó: José Luis Londoño Fernández