

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:22021

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-170731

EL 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 día 05 de agosto de 2014 con el N° 14-170731-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Regeneron Pharmaceuticals, INC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-ANG2", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2013/022473 del 22 de enero de 2013.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 704 del 29 de agosto de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15111, notificado por fijación en lista el 22 de diciembre de 2015, 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° 14-170731-00004-0000 del 16 de marzo de 2016, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 33 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.

QUINTO: Que de acuerdo el objeto de la solicitud se modifica el título, el cual quedará de la siguiente manera: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-ANG2, HISTIDINA, POLISORBATO Y SACAROSA".

SEXTO: 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.*"

SÉPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 33 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Radicado 14-170731-00004-0000). Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:22021

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-170731

7.1. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar anticuerpos anti-ANG2 estables durante su almacenamiento y uso. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación que comprende un anticuerpo anti-ANG2, histidina, polisorbato y sacarosa.

7.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de enero de 2012, 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 encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO2011014469	"High affinity human antibodies to human angiopoietin-2"	03/Febrero/2011
D3	WO2006044908	"Antibody formulations"	27/Abril/2006

El documento D2¹ divulga composiciones que comprenden anticuerpos de alta afinidad angiopoietina-2; agrega que dichos anticuerpos pueden ser administrados con otros anticuerpos anti-angiogénicos como antagonistas VEGF tales como bevacizumab, sunitibib, sorafenib o pazopanob. Enseña que las composiciones comprenden uno o más excipientes para mejorar la transferencia, entrega y tolerancia del anticuerpo (Resumen; Pág. 22, [0084]; Pág. 25, [0098]; Pág. 47, Ej. 10 y Pág. 55, Rvs.12-13).

El Documento D3² divulga composiciones estables que comprenden anticuerpos VEGF, tampón histidina, polisorbato 20 y sacarosa. Agrega, que los anticuerpos son susceptibles a la agregación y/o fragmentación y/o a la deaminación y que el buffer histidina, el sacárido y el polisorbato benefician, protegen y estabilizan al anticuerpo evitando la agregación, la fragmentación y la deaminación. (Resumen; Pág. 8, Líneas 8-14; Págs. 11-12; Pág. 56, Líneas 13-25; Pág. 76, Conclusión y Págs. 77-78, Rv.1-2, 11, 16 y 29-31).

7.3. Nivel Inventivo.

¹ www.google/patents/WO2011014469

² www.google/patents/WO2006044908

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:22021

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-170731

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Una formulación farmacéutica que comprende: (i) un anticuerpo a una concentración desde 5mg/ml que se une específicamente a angiopoyetina 2 humana (ANg-2 humana), (...)”* (Pág. 9 del radicado N° 14-170731-00004-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D2 y D3 que representan el estado de la técnica:

Tabla No 1.

Características esenciales	D2	D3
Formulación que comprende:	Composición que comprende: (Pág. 55, Rv. 12)	Formulación que comprende: (Pág. 77, Rv. 1)
(i) anticuerpo (5mg/ml-150mg/ml) Región cadena pesada variable SEQ ID N° 18 Región cadena ligera variable SEQ ID N° 20	anticuerpo Región cadena pesada variable SEQ ID N° 18 Región cadena ligera variable SEQ ID N° 20 (Pág. 55, Rv. 13)	Anticuerpo VEFG Bevacizumab (10mg/ml-250mg/ml) (Pág. 77, Rv. 5 y Pág. 78, Rv. 27)
(ii)histidina (5mM-15mM)	No menciona	Buffer de histidina (1mM-200mM) (Pág. 77, Rv. 3)
(iii)polisorbato (0,1%p/v-0,3%p/v)	No menciona	Polisorbato (0,0001%-1,0%) (Pág. 77, Rvs. 14-17)
(iv)sacarosa (3% p/v-20%p/v)	No menciona	Sacarosa (60mM-1M) (2%-32%) (Pág. 77, Rvs. 11-13)

Alineamiento SEQ ID N°: 18 (Solicitud) SEQ ID N°: 18 (D1)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN No:22021
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-170731

Descriptions

Sequences producing significant alignments:

Select: All None Selected:0

Alignments Download Graphics Multiple alignment

	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
unnamed protein product		249	249	100%	1e-90	100%	Query_193223

Alignments

Download Graphics

unnamed protein product

Sequence ID: Icl|Query_193223 Length: 122 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 122 Graphics

Next Match Previous Match

Related Information

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
249 bits(635)	1e-90	Compositional matrix adjust.	122/122(100%)	122/122(100%)	0/122(0%)

Query 1

EVLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSSYDTHMVRQATGKGLINVSATGPAGDTYYP

60

Sbjct 1

EVLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSSYDTHMVRQATGKGLINVSATGPAGDTYYP

60

Query 61

GSVKGRFTISRHNKSLYLQWISLRAGDTAVVYVCARGLITFGGLIAPFDYWGQDTLTV

120

Sbjct 61

GSVKGRFTISRHNKSLYLQWISLRAGDTAVVYVCARGLITFGGLIAPFDYWGQDTLTV

120

Query 121

SS

122

Sbjct 121

SS

122

Alineamiento SEQ ID N°: 20 (Solicitud) SEQ ID N°: 20 (D1)

Sequences producing significant alignments:

Select: All None Selected:0

Alignments Download Graphics Multiple alignment

	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
unnamed protein product		219	219	100%	2e-79	100%	Query_260939

Alignments

Download Graphics

unnamed protein product

Sequence ID: Icl|Query_260939 Length: 107 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 107 Graphics

Next Match Previous Match

Related Information

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
219 bits(558)	2e-79	Compositional matrix adjust.	107/107(100%)	107/107(100%)	0/107(0%)

Query 1

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQKPGQAPRLIYGASSRATGIP

60

Sbjct 1

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQKPGQAPRLIYGASSRATGIP

60

Query 61

DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYDNSTFGQSTKVEIK

107

Sbjct 61

DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYDNSTFGQSTKVEIK

107

El documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones que comprenden anticuerpos de alta afinidad angiopoyetina-2; agrega que dichos anticuerpos pueden ser administrados con otros anticuerpos anti-angiogénicos como antagonistas VEFG tales como bevacizumab, sunitibib, sorafenib o pazopanob. Enseña que las composiciones comprenden uno o más excipientes para mejorar la transferencia, entrega y tolerancia del anticuerpo (Resumen; Pág. 22, [0084]; Pág. 25, [0098]; Pág. 47, Ej. 10 y Pág. 55, Rvs.12-13).

La diferencia entre la formulación definida en la reivindicación 1 y la composición revelada en el documento D2 consiste en que la formulación reclamada incluye un anticuerpo anti- ANG-2 (5mg/ml-150mg/ml), hisitidina (5mM-15mM), polisorbato (0,1% p/v-0,3% p/v) y sacarosa (3%-20%p/v).

El efecto que logra el incluir dentro de la formulación reclamada un anticuerpo anti-ANG-2 (5mg/ml-150mg/ml), hisitidina (5mM-15mM), polisorbato (0,1% p/v-0,3% p/v) y sacarosa (3%-20%p/v) consiste en que se mantiene la estabilidad de formulación hasta por 9 meses.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:22021

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-170731

puede formular así: “cómo proporcionar formulaciones estables que comprendan un anticuerpo”

Sin embargo, el documento D3 revela formulaciones estables hasta por un mes a 40°C, hasta tres meses entre -20°C-15°C y hasta por 12 meses a 5°C, en donde las formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-angiogénico (10mg/ml-250mg/ml), buffer histidina (1mM-200mM), polisorbato (0001%-1,0%) y sacarosa (2%-8%) (Resumen; Pág. 8, Líneas 8-14; Págs. 11-12; Pág. 56, Líneas 13-25; Pág. 76, Conclusión y Págs. 77-78, Rv.1-2, 11, 16 y 29-31).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir en la formulación divulgada en el documento D2 un anticuerpo anti-angiogénico (10mg/ml-250mg/ml), buffer histidina (1mM-200mM), polisorbato (0001%-1,0%) y sacarosa (2%-8%) de acuerdo con lo revelado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual, la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-29 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

En cuanto a las reivindicaciones 30 y 32 junto a sus cláusulas dependientes 31 y 33 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo comoquiera que las concentraciones reclamadas para el anticuerpo, la histidina, el polisorbato y la sacarosa están anticipadas en el documento D3.

La solicitante argumenta que la presente invención sí presenta efectos técnicos inesperados como la estabilización del anticuerpo anti-Ang-2 reivindicado, la cual no podría haber sido predicha por una persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D2 y D3 comoquiera que el documento D2 aunque sí revela anticuerpos anti-Ang-2 falla en divulgar formulaciones específicas que comprendan polisorbato, histidina y sacarosa y su función dentro de la formulación; agrega sobre el documento D3, que este enseña formulaciones de anticuerpos que comprenden una solución tampón, un sacárido y un surfactante, pero los anticuerpos revelados son anti-HER2 (Ejs. 1-11) y anti-DR5 (Ej. 2). Por lo anterior, la solicitante manifiesta que los documentos D2 y D3 no proveen ninguna enseñanza que conduzca a la persona normalmente versada en la materia a estabilizar el anticuerpo anti-ANG-2 reclamado.

Señala que la literatura científica del arte previo relacionada con formulaciones de anticuerpos establece claramente que la formulación de un anticuerpo particular requiere componentes específicos teniendo en cuenta las diferencias estructurales de este, de acuerdo a lo divulgado en los documentos de *Daugherty et al* y *Wang et al.*, razón por la cual las formulaciones reivindicadas incluyen excipientes seleccionados de forma cuidadosa a concentraciones estrechamente definidas para un anticuerpo con regiones variables específicamente definidas, más aún

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:22021

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-170731

cuando las enseñanzas del documento D3 presenta una serie de ingredientes que desestabilizan el anticuerpo anti-ANG-2 como por ejemplo el tampón citrato, glicerol, manitol, PEG, PPG y NaCl.

Al respecto este Despacho manifiesta que el documento D3 revela composiciones estables que comprenden anticuerpos VEFG (Bevacizumab), histidina, polisorbato 20 y sacarosa (Ejs. 2 a 6); también enseña que los anticuerpos son susceptibles a la agregación, la fragmentación y la deaminación y que el buffer histidina, el sacárido y el polisorbato benefician, protegen y estabilizan al anticuerpo evitando su agregación, fragmentación y deaminación, es decir, el documento D3 anticipa la relevancia de la selección de los excipientes para evitar la agregación, la fragmentación y la deaminación de los anticuerpos, por lo anterior una persona normalmente versada en la materia dentro de su práctica rutinaria de formulación de excipientes para anticuerpos debe incluir excipientes que favorezcan la estabilidad del anticuerpo. Asimismo el documento D3 divulga que las composiciones son estables entre 1 y 12 meses dependiendo de las condiciones de almacenamiento y ejemplifica que una formulación que comprende Apomab (anticuerpo agonista DR5, señalización apoptosis en cáncer de seno), buffer histidina, polisorbato 20 y trehalosa se mantiene estable hasta por 12 meses a 5°C, es decir, que de manera general una inmunoglobulina estructuralmente cercana a la reclamada en la solicitud presentaría una mejor estabilidad empleando la misma matriz de excipientes reivindicada (buffer histidina, polisorbato y un azúcar); en conclusión el documento D3 no solo resuelve el mismo problema técnico planteado por la solicitud, que consiste en evitar la desestabilización de los anticuerpos mediante la formación de una matriz de excipientes sino que además lo hace de la misma manera, es decir, mediante la elaboración de una matriz que comprende un azúcar, un polisorbato y un buffer histidina. En cuanto al Documento D2, enseña composiciones que comprenden anticuerpos anti-ANG-2 combinados con otros anticuerpos antagonistas VEFG, en donde se demuestra un efecto sinérgico de dicha combinación expresada en el decrecimiento del tumor hasta en un 70% (Ver Ej. 10, Tablas 30-32); También revela que los excipientes deben mejorar la transferencia, entrega y tolerancia del anticuerpo. En razón de lo anterior, la persona normalmente versada en la materia incluiría el anticuerpo anti-ANG-2 revelado en el documento D2 dentro de una matriz de excipientes conformada por sacarosa, polisorbato 20 y buffer histidina, donde dicha matriz evita la deaminación, la fragmentación y la agregación del anticuerpo de acuerdo con lo divulgado en el documento D3 con la razonable expectativa específica de evitar la deaminación, la fragmentación y la agregación del anticuerpo estabilizándolo hasta por 12 meses.

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:22021

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-170731

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-ANG2, HISTIDINA, POLISORBATO Y SACAROSA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Regeneron Pharmaceuticals INC, 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 28 Abr 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen
Revisó: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Salazar Lopez