

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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 N° 22021 del 28 de Abril de 2016, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-ANG2, HISTIDINA, POLISORBATO Y SACAROSA” con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia de las reivindicaciones 1 a 33 carecen de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 20 de Junio de 2016 con el número 14-170731-00008-0000 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 cuanto al contenido del pliego reivindicatorio la sociedad recurrente señala que: “(...) *En vista de las objeciones anteriormente mencionadas se han realizado las siguientes clarificaciones y modificaciones a la solicitud de patente:*

4.1 Reivindicación 1 se modificó para incluir las características de las antiguas reivindicaciones 2 y 6 a 9, las cuales delimitan el alcance de la invención a unas concentraciones específicas del anticuerpo y excipientes, de modo que se defina más adecuadamente la invención y agilice el examen de patentabilidad de la presente aplicación.

4.2 Las antiguas reivindicaciones 2, 6 a 9, 30 y 32 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio. Posteriormente las reivindicaciones restantes fueron reenumeradas y subordinadas como corresponde”.

En segundo lugar, la sociedad recurrente argumenta que el campo de aplicación de la invención corresponde al de formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une específicamente a angiopoyetina-2 (Ang-2). A continuación, la sociedad recurrente se refiere al problema técnico que busca resolver con la invención y señala lo siguiente: “(...) *Los anticuerpos terapéuticos se deben formular de una manera que no solamente haga que los anticuerpos sean adecuados para la administración a los pacientes, sino que también mantengan su estabilidad durante el almacenamiento para su posterior aplicación. Los anticuerpos terapéuticos en disolución líquida tienen tendencia a la degradación, agregación o a modificaciones químicas indeseadas, a menos que la disolución se formule de manera adecuada. La estabilidad de un anticuerpo en una formulación líquida depende no solamente de los tipos de excipientes usados en la formulación, sino también de las cantidades y proporciones de los excipientes entre sí. Además, se deben tener en cuenta otras consideraciones, además de la estabilidad,*

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

cuando se prepara una formulación líquida de anticuerpos. Los ejemplos de tales consideraciones adicionales incluyen la viscosidad de la disolución, la concentración del anticuerpo y la calidad visual o aspecto de la formulación. Así, cuando se formula un anticuerpo terapéutico, se debe tener mucho cuidado para conseguir una formulación que permanezca estable, que contenga una concentración adecuada de anticuerpo, y que posea una viscosidad adecuada, así como otras propiedades que permitan que la formulación se administre convenientemente a los pacientes”.

La sociedad recurrente señala que los anticuerpos hacia la proteína angiopoyetina-2 (Ang-2) son un ejemplo de una macromolécula terapéuticamente relevante que requiere una formulación adecuada que resulte lo suficientemente estable y adecuada para administración a los pacientes. La solución al problema técnico consiste entonces en: *“(...) formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une específicamente a angiopoyetina 2 (Ang-2). Las formulaciones pueden contener un anticuerpo anti-Ang-2, un aminoácido, un carbohidrato y un tensioactivo no iónico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención exhiben un grado sustancial de estabilidad del anticuerpo tras su almacenamiento durante varios meses, y aun después de haber sido sometidos a esfuerzo térmico y a otros esfuerzos físicos”.*

En relación con la sugerencia o motivación razonable, la sociedad recurrente argumenta lo siguiente: *“(...) 5.2 Mi representada discrepa y respetuosamente reitera que la literatura científica en el campo de la formulación de anticuerpos deja claro que la formulación de cualquier anticuerpo particular requiere componentes específicos en la formulación que deben ser tenidos en cuenta debido a las diferencias estructurales de las proteínas. En particular, el campo técnico reconoce que cada anticuerpo tiene requisitos de estabilidad únicos que se derivan de las diferencias en las secuencias de aminoácidos que determinan la especificidad de antígeno (véase Daugherty et al., Advanced Drug Delivery Reviews 58, 686-706 (2006) en la pág. 690, segunda columna, primer párrafo), y que un excipiente de formulación que estabiliza un anticuerpo específico puede no ser adecuado para otro anticuerpo debido a las diferencias en sus secuencias (véase Wang et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 96 (1.): 1-26 (2007) en la pág. 14, segunda columna, primer párrafo completo)”.*

La sociedad recurrente sostiene que: *“(...) 5.3 Partiendo de la premisa que se establece en estas publicaciones, que además son rigurosamente revisadas por pares (peer review) para su validación y publicación, en donde se da a conocer sin ambigüedades que un excipiente en una formulación que estabiliza un anticuerpo no necesariamente va a estabilizar otro anticuerpo, el experto en el campo técnico no se habría motivado a revisar D3, que divulga y ejemplifica únicamente los anticuerpos anti- HER2 y DR5, para identificar los excipientes adecuados para la estabilización de un anticuerpo anti-Ang2, como se reivindica en la presente invención. Contrario a las afirmaciones de su Oficina, el experto en el campo técnico habría concluido que las formulaciones de un anticuerpo anti-HER2 y anti-DR5, como se ejemplifican en D3, no proporcionan suficiente información pertinente relativa a la estabilización de un anticuerpo anti-Ang2”.*

En cuanto al contenido y enseñanzas del documento D3 citado en la Resolución impugnada, la sociedad recurrente sostiene lo siguiente: *“(...) 5.4 Si se hace la fuerte y no soportada suposición que el experto en el campo técnico se habría sido motivado a buscar en D3 alguna enseñanza en la formulación de anticuerpos, hubiera sido igual de probable el hecho de elegir uno o más de los excipientes identificados en D3 que en la presente divulgación se demuestran que desestabilizan el anticuerpo anti-Ang2, lo que hubiera dirigido al experto técnico en una dirección completamente opuesta para llevar a cabo la presente invención. Lo anterior demuestra que el uso del estado del arte D3 y excipientes específicos no es un proceso que un experto en el campo técnico hubiera realizado de manera obvia o evidente”.*

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

Frente a los ejemplos divulgados en este documento la sociedad recurrente indica lo siguiente: “(...) D3 identifica una solución amortiguadora de citrato a pH 5.5 o 6.0 (p. 12, párrafo 8), glicerol o manitol (p. 12, párrafo 10), polietilenglicol, polipropilo, Pluronic F68 (p.13, párrafo 1) y NaCl (p. 63, Ejemplo 1) entre las listas de componentes de la formulación adecuados. En la presente solicitud, se da a conocer que las soluciones amortiguadoras de citrato a pH 5.5 o 6.0 aumentan la formación de agregados (Ejemplo 2, Tabla 1), y el polietilenglicol, propilenglicol, y Pluronic F68 disminuyeron significativamente la estabilidad térmica del anticuerpo anti-hAng2 (Ejemplo 3, párrafo 0091). Del mismo modo, se muestra que el NaCl y glicerol aumentan la formación de agregados (Ejemplo 4, Tabla 4), y el manitol desestabilizó el anti-hAng2 en los ciclos de congelación/descongelación (Ejemplo 4, párrafo 0096). Cualquier resultado negativo en los estudios de estabilidad acelerada ejemplificados en la aplicación es generalmente considerado como un indicio de que el excipiente particular está desestabilizando el anticuerpo, impidiendo así su selección como un componente viable de formulación para el anticuerpo particular”.

La sociedad recurrente sostiene lo siguiente: “(...) no habría sido evidente para el experto técnico que los diversos componentes de la formulación discutidos en D3, u otros que estén de algún modo disponibles en el estado de técnica, podrían ser útiles en la formulación de un anticuerpo anti- Ang2, que tiene regiones variables específicas, y que cualquier excipiente podría tener efectos perjudiciales sobre la estabilidad de un anticuerpo tal. Por el contrario, sólo con el beneficio de la retrospectiva a partir de la presente invención se pueden escoger y elegir las listas de excipientes adecuados para llegar a la invención reivindicada”.

En relación con el resultado del examen de patentabilidad efectuado por la Oficina de patentes y marcas de los Estados Unidos, la sociedad recurrente sostiene lo siguiente: “(...) por favor noten que el documento W02011/014469 (D2), presentado en Estados Unidos como US2011/0027286, considerado por el reporte de búsqueda internacional en el trámite PCT como categoría X, es el estado de la técnica más cercano que afecta el nivel inventivo de la invención en la aplicación de patente colombiana. Por otra parte, el documento WO2006/044908 (D3), presentado en Estados Unidos como US2006/0088523, considerado por el reporte de búsqueda internacional en el trámite PCT como categoría Y, es un estado de la técnica que en combinación puede afectar el nivel inventivo de la aplicación, y es utilizado como tal en la aplicación de patente Colombiana.

Queremos resaltar el hecho de que la presente invención fue objetada por nivel inventivo en la Oficina de Patentes de Estados Unidos utilizando los mismos documentos del estado de la técnica de la solicitud nacional en Colombia, como se puede evidenciar en los documentos anexos que soportan la concesión de la patente dicha oficina extranjera.

Respetuosamente señalamos que el hecho de que el nivel inventivo de una invención haya sido reconocido en una oficina de patentes utilizando los mismos documentos del estado de la técnica es un fuerte indicio de la patentabilidad de la misma, ya que el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés y son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención”.

Frente al resultado de los exámenes efectuados a solicitudes equivalentes la sociedad recurrente sostiene lo siguiente: “(...) los exámenes efectuados en solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el Artículo 46 de la Decisión 486, por lo que el hecho de que el nivel inventivo de una invención haya sido reconocido por personas con conocimientos técnicos en el área de interés y consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad, es un fuerte indicio de la

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

patentabilidad de la misma, no obstante, en este caso se usaron los mismos documentos del arte previo, y además, fueron usados en combinación utilizando los lineamientos determinados por el reporte de búsqueda internacional en el trámite PCT, y se concluyó un veredicto de patentabilidad totalmente opuesto al presentado en la anterior resolución de la presente solicitud”.

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

En primer lugar, la sociedad recurrente sostiene que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en la forma de un anexo al memorial del recurso de reposición radicado bajo el N° 14-170731-00008-0000 del 20 de junio de 2016. El nuevo capítulo reivindicatorio reemplaza el evaluado por el Despacho en la Resolución 22021 del 28 de abril de 2016, por medio de la cual se denegó el privilegio de patente.

El capítulo está conformado por veintiséis (26) reivindicaciones de producto relacionadas con una formulación que comprende:

(i) un anticuerpo a una concentración desde $20\pm 3\text{mg/ml}$ hasta $60\pm 9\text{mg/ml}$ que se une específicamente a angiopoyetina 2 humana (Ang-2 humana), en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (HCVR)¹ que tiene la secuencia de aminoácidos:

SEQ ID NO. 18
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSSYDIHWVRQATGKGLEWVSAIGPAGDTYYP
GSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCARGLITFGGLIAPFDYWGQGTTLVTV
SS

y una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos:

SEQ ID NO. 20
EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYDNSQTFGQGTKVEIK

(ii) histidina a una concentración de $10\pm 1.5\text{mM}$;

(iii) polisorbato 20 a una concentración de $0,2\%\pm 0.03\%\text{p/v}$; y

(iv) sacarosa a una concentración de $10\%\pm 1.5\%\text{p/v}$,

En donde la formulación tiene un pH de 6 ± 0.3 .

Dentro de la caracterización, la sociedad recurrente incluye el comportamiento de la formulación durante el almacenamiento que corresponden a resultados que se pretenden alcanzar.

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio tal y como se encuentra modificado no excede la divulgación contenida en la solicitud inicialmente presentada porque se limita a introducir las concentraciones de anticuerpo y excipientes en el marco de la reivindicación 1, se eliminaron reivindicaciones redundantes, se reenumeraron y subordinaron las reivindicaciones siguientes, este Despacho acepta la modificación en los términos del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que corresponde a una restricción y la sociedad recurrente canceló la tasa correspondiente a la modificación.

¹ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2013112438&redirectedID=true>

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

Respecto del contenido de las reivindicaciones dependientes 7 a 24 incluidas en el capítulo reivindicatorio modificado con la presentación del recurso, es del caso señalar que corresponde al resultado que se pretende alcanzar con el diseño de formulación, es decir, conservar la estabilidad del anticuerpo en un sistema líquido durante el almacenamiento, con el fin de evitar los problemas de degradación, agregación o inestabilidad química indeseada. Al verificar el trámite administrativo surtido en el presente caso el Despacho encuentra que en el informe de búsqueda comunicado en virtud del artículo 45 de la Decisión 486, la Dirección de Nuevas Creaciones le comunicó a la solicitante sobre las objeciones de claridad en relación con el contenido de las reivindicaciones 14 a 31 del capítulo inicialmente presentado, sin embargo, la solicitante hizo caso omiso a la objeción formulada frente a los resultados que se pretendían alcanzar y conservó dichas reivindicaciones y ahora con la modificación presentada persiste la falta de claridad, por lo que se entiende que esta objeción no ha sido superada por la sociedad recurrente.

En lo que concierne al campo técnico de aplicación de la solicitud de patente y al problema técnico que pretende resolver este Despacho encuentra que en efecto corresponde al diseño de formulaciones estables que comprenden anticuerpos terapéuticos que se enlazan a Ang-2, por medio de la selección objetiva de un vehículo que presenta viscosidad adecuada y que permite administrar el fármaco de origen biotecnológico a los pacientes (Pág. 3 de la memoria descriptiva), de hecho, el capítulo reivindicatorio se dirige a la formulación de un anticuerpo caracterizado en términos de las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera SEQ ID NO. 18/20 con una concentración específica de excipientes de formulación.

En cuanto tiene que ver con el estado de la técnica citado en la Resolución, es decir, los documentos D2 (WO2011014469) y D3 (WO2006044908), es pertinente señalar que si bien el documento D2 divulga las secuencias de las regiones variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo caracterizado en la reivindicación 1, resulta silencioso frente a las características del vehículo que puede llegar a acompañarlo en una formulación farmacéutica.

Al contrastar las secuencias identificadas como: SEQ ID NO. 18 y 20 divulgadas en el documento D2 (Pág. 54, reivindicación 8) se encuentra que presentan cobertura e identidad del 100% frente a las secuencias SEQ ID NO. 18 y 20 respectivamente como se evidencia a continuación. Estas secuencias son las que caracterizan el anticuerpo incluido en la reivindicación 1.

Alineamiento SEQ ID NO. 18 (HCVR)

Job title: SEQ ID NO. 18

RID

Y26X8898114

(Expires on 10-15 04:01 am)

Query ID

Description

Molecule type

Query Length

Icl|Query_173679

SEQ ID NO. 18

amino acid

122

Subject ID

Description

Molecule type

Subject Length

Program

Icl|Query_173681

WO2011014469_SEQ ID NO. 18

amino acid

122

BLASTP 2.7.0+ [▶Citation](#)

Sequences producing significant alignments:

Select: [All](#) [None](#) Selected 0

Alignments

Download

Graphics

Multiple alignment

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

WO2011014469_SEQ ID NO. 18
Sequence ID: Query_173681 Length: 122 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 122 Graphics					
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
249 bits(635)	3e-92	Compositional matrix adjust.	122/122(100%)	122/122(100%)	0/122(0%)
Query 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDIHWVRQATGKGLEWVSAIGPAGDTYYP				60
Sbjct 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDIHWVRQATGKGLEWVSAIGPAGDTYYP				60
Query 61	GSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCARGLITFGGLIAPFDYWGGTLVTV				120
Sbjct 61	GSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCARGLITFGGLIAPFDYWGGTLVTV				120
Query 121	SS	122			
Sbjct 121	SS	122			

Alineamiento SEQ ID NO. 20 (LCVR)

Job title: SEQ ID NO. 20

Blast 2 sequences

RID

Y289A218114

(Expires on 10-15 04:25 am)

Query ID

Icl|Query_10157

Description

SEQ ID NO. 20

Molecule type

amino acid

Query Length

107

Subject ID

Icl|Query_10159

Description

WO2011014469_SEQ ID NO. 20

Molecule type

amino acid

Subject Length

107

Program

BLASTP 2.7.0+ [▶Citation](#)

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
☒	WO2011014469_SEQ ID NO. 20	219	219	100%	5e-81	100%	Query_10159

WO2011014469_SEQ ID NO. 20
Sequence ID: Query_10159 Length: 107 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 107 Graphics					
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
219 bits(558)	5e-81	Compositional matrix adjust.	107/107(100%)	107/107(100%)	0/107(0%)
Query 1	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
Sbjct 1	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSTYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
Query 61	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYDNSQTFGGQTKVEIK				107
Sbjct 61	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYDNSQTFGGQTKVEIK				107

Sin embargo, el documento D2 no menciona los excipientes de formulación y divulga en sentido general la posibilidad de incorporarlo en un sistema de entrega farmacéutico (Reivindicación 13, Pág. 55 y Párr. 0092) tipo inyectable elaborado a partir de glucosa y auxiliares de formulación como por ejemplo: un agente solubilizante: etanol, propilenglicol, un tensioactivo no iónico como polisorbato 80 o aceite de ricino hidrogenado y polietoxilado (HCO-50) o un medio oleoso fabricado a partir de aceites y sus combinación con un agente solubilizante como benzoato de bencilo o alcohol bencílico.

En este orden de ideas, si bien el documento D2 puede considerarse el antecedente más cercano porque divulga la estructura del fármaco y su origen biotecnológico, es silencioso frente a los demás elementos estructurales del sistema de entrega farmacéutico.

Ahora bien, frente al segundo documento citado en la Resolución impugnada, es decir, el documento D3 (WO2006044908) este Despacho advierte que se dirige hacia formulaciones de anticuerpo tipo: bevacizumab, pertuzumab y apomab. En el documento se menciona un vehículo conformado por una solución reguladora del pH de histidina/acetato entre 5,5 y 6,5, un sacárido como sucrosa, un agente tensioactivo como

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

polisorbato 20, para administrar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular el anticuerpo a partir de un sistema inyectable estéril (Reivindicaciones 1 a 37, Págs. 77 y 78). El documento no sugiere que sea posible formular un anticuerpo que se enlaza a angiopoyetina 2 humana (Ang-2), como lo manifiesta la sociedad recurrente, sin embargo, si menciona las concentraciones en las que convencionalmente se utilizan los auxiliares de formulación para alcanzar estabilidad mejorada del producto. De hecho, el documento se refiere a la estabilidad química de los anticuerpos formulados en sistemas como el caracterizado en la solicitud, de manera que existe sugerencia o motivación razonable para que la persona versada en ciencias farmacéuticas decida seleccionar un sistema de entrega líquido como el divulgado en el documento D3 con la expectativa razonable de resolver los problemas de estabilidad química de macromoléculas como los anticuerpos.

En cuanto al argumento de la recurrente frente a que la literatura científica en el campo de la formulación de anticuerpos señala que la formulación de cualquier anticuerpo particular requiere componentes específicos que deben ser tenido en cuenta debido a las diferencias estructurales de las proteínas y específicamente frente a que cada anticuerpo tiene requisitos de estabilidad únicos que se derivan de las diferencias en las secuencias de aminoácidos que determinan la especificidad de antígeno y se cita para ello el documento: Daugherty A. L. *et al.* (2006)².

En el precitado documento se indica que el grado de glicosilación que presenta el anticuerpo sobre la región Fc es un factor a considerar cuando se formula el anticuerpo, no obstante, el artículo se concentra en el diseño de formulaciones para anticuerpos que presentan regiones constantes tipo IgG1 (Pág. 688, Col. 2). En cuanto tiene que ver con las condiciones bajo las cuales un anticuerpo sufre degradación, el artículo cita los siguientes: cambios de temperatura, luz, condiciones de pH extremos, agitación, condiciones de estrés, presencia de metales y solventes orgánicos (Pág. 689, Col. 2). El documento también señala que con el avance de las técnicas analíticas es posible determinar cuáles son las condiciones fisicoquímicas y termodinámicas que pueden llegar a causar inestabilidad en un anticuerpo, por ejemplo: grado de glicosilación en la región Fc, procesamiento parcial de la cadena pesada en la Lys C-terminal, oxidación sobre metioninas presentes en la región Fc, clivaje y glicosilación dependiente de los residuos de Lys.

El artículo también presenta un análisis de las reacciones de degradación que pueden ocurrir al interior de un sistema de formulación que involucra anticuerpos: oxidación, deamidación, agregación, fragmentación del anticuerpo (Pág. 690 a 694), y además, las estrategias para estabilizar una formulación de anticuerpo, entre las que se encuentran: liofilización y formación de matrices poliméricas como sistemas de liberación (Págs. 694 y 695).

A continuación, en la tabla 1 se presenta un cuadro resumen de las formulaciones aprobadas para administración por infusión intravenosa (Pág. 697), a partir del cual se colige que convencionalmente se utiliza una solución reguladora de pH y dentro de los excipientes de elección se encuentran los agentes de tensión superficial tipo polisorbato y azúcares como sacarosa, manitol, maltosa, trehalosa, de manera que los documentos citados por el Despacho, resultan pertinentes en la medida que contemplan la posibilidad de diseñar un sistema de formulación – documento D3 –, aplicable a un grupo de anticuerpos, como por ejemplo: Pertuzumab 20mg/ml a 40mg/ml, solución reguladora de pH de histidina/acetato, sacarosa, y polisorbato 20 donde el pH de la formulación se

² Daugherty A. L. *et al.* (2006). *Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics*. Advanced Drug Delivery Reviews 58. P 686 – 706.
doi:10.1016/j.addr.2006.03.011

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

encuentra entre 5,5 a 6,5 (Ejemplo 1 documento D3, Pág. 63 y Reivindicación 57, Pág. 79) y los demás relacionados en el cuerpo del documento: rituximab, omalizumab, bevacizumab, ranibizumab, efalizumab, abciximab, entre otros (Págs. 53 y 54).

Los anticuerpos relacionados presentan cadena constante de IgG, específicamente: rituximab (tipo G1), omalizumab (tipo G1), bevacizumab (tipo G1) y ranibizumab³ (tipo G1), en este sentido, el documento aportado por la sociedad recurrente es evidencia científica que ratifica lo divulgado por el documento D3, en cuanto a que se espera que aquellos anticuerpos que presentan la cadena constante de inmunoglobulina IgG se comportan de manera similar y conservan su estabilidad cuando se formulan en un sistema que involucra una solución reguladora de pH, un tensioactivo y un azúcar, ya que aun cuando cada anticuerpo maneja su propia tensión interfacial, las diferencias están dadas por la región que se enlaza al antígeno (Pág. 690)⁴. Una aproximación válida al problema de estabilidad de una macromolécula como un anticuerpo puede ser el control del pH mínimo de degradación donde ocurren las reacciones de deamidación y oxidación (Pág. 701, Col. 2)⁵, como ocurre en el documento D3 en el que se presentan los resultados de los estudios de estabilidad llevados a cabo para pertuzumab en diferentes pHs 4, 5, 6, 7 y 8 y bajo la influencia de una temperatura de 40°C (Tabla 3, Pág. 64 del documento D3). En consecuencia, el documento aportado por la sociedad recurrente no desvirtúa lo señalado por el Despacho en cuanto a lo que esperaría la persona de nivel medio versada en la materia.

En relación con el contenido de los ejemplos relacionados en el documento D3 es del caso manifestar que en la página 64 del documento D3 se divulga un ejemplo específico de formulación (Ejemplo 2) con 10mM de histidina/acetato, 120mM de sacarosa y 0,02% de polisorbato 20, con el pH ajustado entre 5 y 7 y concentración del polipéptido de 30mg/mL para realizar el análisis de estabilidad a 40°C, de acuerdo con el protocolo USP Tipo I, ensayo con el cual se logró determinar que el anticuerpo es más estable a pH 6.0. A continuación, en el ejemplo 3 se presenta un estudio para la selección de excipientes, específicamente de histidina, por medio del cual se logró probar el efecto de: histidina / clorhidrato, histidina / acetato, histidina / fosfato e histidina / sulfato, sobre el porcentaje de degradación del principio activo cuando se almacena a 40°C (Figs. 8 y 9 documento D3), para llegar a la conclusión que el menos conveniente es histidina/fosfato. Así las cosas, la sociedad recurrente se refiere a la presencia de polietilenglicol o pluronics F68, cuando en los ejemplos relevantes en los que se determina la selección de excipientes no se presenta ningún sistema de cosolvencia con propilenglicol o glicerol, presencia de sales como NaCl, entre otros.

En cuanto a los estudios relacionados con la formación de agregados de anticuerpo por la selección de los excipientes, el documento D3 presenta en el ejemplo 4 los ensayos de turbidez realizados con tres formulaciones en las que se modifica el buffer: 1) 20nM histidina / acetato, pH 6; 2) 10mM histidina / HCl, pH 6 y 3) 10mM histidina / sulfato, pH 6 (Pág. 65). El documento presenta los resultados en la Figura 10 y concluye que cuando se formula el anticuerpo en histidina / acetato e histidina / clorhidrato se reduce la formación de agregados insolubles, en este orden de ideas, el documento D3 dirige la atención de la persona versada en la materia a seleccionar este buffer y a controlar el pH, con el propósito de reducir el riesgo de inestabilidad en el sistema, motivo por el cual este Despacho considera que el argumento de la recurrente frente a las enseñanzas del documento D3 no resulta pertinente.

En cuanto a las diferencias que presentan los anticuerpos en las regiones determinantes

³ <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01270>

⁴ Ibidem 2. Daugherty A. L. *et al.* (2006).

⁵ Op cit 2. Daugherty A. L. *et al.* (2006).

Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

de complementariedad (CDRs) y en general en la región de cadena variable ligera y pesada del anticuerpo y su incidencia en la estabilidad del principio activo dentro del sistema de formulación, es del caso manifestar que los casos formulados en el sistema divulgado en el documento D3 presentan un elemento en común y es el hecho de que su cadena constante es de inmunoglobulina IgG y si bien es cierto que eventualmente presentan diferencias en la región que se enlaza al epítipo, existía la expectativa razonable de que el anticuerpo definido en la reivindicación 1 se comportara de manera similar porque el documento D2 – WO2011014469 – divulga preparaciones inyectables que involucran polisorbatos y agentes solubilizantes, glucosa y otros auxiliares de formulación (Pág. 24, Párr. 0092).

En relación con el resultado del examen de patentabilidad efectuado por la Oficina de patentes y marcas de los Estados Unidos, es del caso manifestar que si bien existe identidad en cuanto al estado de la técnica citado porque los documentos D2 y D3 corresponden a los reportados en el informe de búsqueda internacional, documento elaborado por la Oficina designada para la búsqueda en el caso de la solicitud PCT/US2013/022473 y en el que aparece el documento US2011/027286 equivalente de la publicación WO2011014469 que fue citada en la Resolución impugnada como D2 y por otra parte, el documento WO2006044908 citado como D3. En el mismo informe se requiere a la solicitante para que elimine aquellas reivindicaciones referidas a resultados que se pretenden alcanzar y se presenta un estudio de nivel inventivo.

Durante el trámite surtido en la USPTO en el caso de la solicitud N° 13/746,669 se presenta una modificación al pliego reivindicatorio en respuesta a una acción oficial, la modificación está fechada el 20 de abril de 2015 y se presenta un pliego conformado por un total de cuarenta y tres reivindicaciones (43) de producto y kit que comprende la composición farmacéutica e instrucciones de administración y vial como contenedor que comprende carbón fluorado en la tapa, en el mismo sentido la solicitante presenta sus argumentos en favor de la patentabilidad de la materia reivindicada (informe disponible en Public Pair)⁶. Finalmente, la USPTO decide conceder la patente y se asigna el número US9402898, de suerte que al verificar el contenido del pliego reivindicatorio protegido se observa que se reduce a un total de treinta y cuatro reivindicaciones que comprenden la composición farmacéutica y el kit, de manera que no existe identidad entre la materia evaluada por la USPTO y la revisada por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC). En consecuencia, la concesión foránea no puede ser un criterio a tener en cuenta para decidir sobre la patentabilidad de la solicitud tramitada por la Oficina colombiana.

En cuanto al reconocimiento del resultado del examen de patentabilidad de acuerdo con lo previsto en el artículo 46 de la Decisión 486, es del caso manifestar que la solicitante no lo solicitó de conformidad con lo previsto en la Resolución 54093 de 2012 que prevé una serie de requisitos para el reconocimiento de los resultados de exámenes de patentabilidad efectuados a solicitudes extranjeras.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 22021 del 28 de Abril de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

⁶ <https://portal.uspto.gov/pair/PublicPair>

Ingreso con el número: 13/746,669 Stabilized Formulations Containing Anti-Ang2 Antibodies.

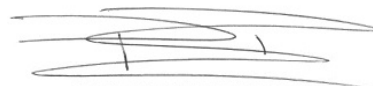
Resolución N° 81849

Ref. Expediente N° 14170731

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 11 de diciembre de 2017



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio