

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 61627

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 22 de agosto de 2018, con el N° NC2018/0008754, por AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH Y AMGEN INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CONSTRUCTOS DE ANTICUERPO BIESPECÍFICOS", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2017/051486 del 25 de enero de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 837 el 31 de agosto de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 200254, notificado el 27 de abril de 2020, se requirió al 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0008754 el 27 de julio de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 14 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: 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."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 14 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0008754 del 27 de julio de 2020, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en la necesidad de composiciones farmacéuticas optimizadas que provean una estabilización mejorada de las proteínas terapéuticas y que reduzcan la agregación y desnaturalización durante la formulación, llenado,

Resolución N° 61627

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

transporte, almacenamiento y administración, evitando de este modo la pérdida de función y las reacciones inmunogénicas adversas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica estable que comprende un constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple, que se une a un antígeno de superficie de una célula diana mediante un primer dominio de unión y al antígeno de superficie CD3 de células T mediante un segundo dominio de unión; una β -ciclodextrina; y un buffer.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de enero de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Aigner <i>et al.</i> Leukemia	“T lymphocytes can be effectively recruited for <i>ex vivo</i> and <i>in vivo</i> lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct”	26 de noviembre de 2012
D2	WO2015036583	“Combination of epigenetic factors and bispecific compounds targeting CD33 and CD3 in the treatment of myeloid leukemia”	19 de marzo de 2015

El documento D1¹ divulga una composición que comprende un anticuerpo biespecífico anti CD33/CD3 que induce la lisis de blastos de leucemia mieloide aguda (Resumen, Pág. 1108, Col izquierda BiTE Ab constructs, figura suplementaria; Pág. 1109, sección de resultados primer párrafo).

El documento D2² divulga una composición que comprende un compuesto biespecífico contra CD33 y CD3 (Resumen; Pág. 51, lín. 16 a 25; reivindicaciones 1, 2).

6.3. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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 composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una composición farmacéutica que comprende un constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple, que se une a un antígeno de superficie de una célula diana mediante un primer dominio de unión que comprende CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID Nos 91 a 96, SEQ ID Nos 101 a 106, SEQ ID Nos 111 a 116, SEQ ID Nos 120 a 125, SEQ ID Nos 129 a 134, SEQ ID Nos 138 a 143, SEQ ID Nos 147 a 152, SEQ ID Nos 156 a 161, SEQ ID Nos 165 a 170 (...)” (Radicado N° NC2017/0008754 del 27 de julio de 2020).

¹ Aigner, M., Feulner, J., Schaffer, S. *et al.* T lymphocytes can be effectively recruited for *ex vivo* and *in vivo* lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct. *Leukemia* **27**, 1107–1115 (2013). Recuperado de <https://www.nature.com/articles/leu2012341>.

² <http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051690351/publication/WO2015036583A2?q=WO2015036583>

Resolución N° 61627

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

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 D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende:	Una composición que comprende: (Resumen, Pág. 1108, Col izquierda BiTE Ab constructs, figura suplementaria; Pág. 1109, sección de resultados primer párrafo)	Una composición que comprende: (Pág. 51, lín. 16 a 25; reivindicaciones 1, 2)
Un constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple, que se une a un antígeno de superficie de una célula diana mediante un primer dominio de unión que comprende CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID Nos 91 a 96, SEQ ID Nos 101 a 106, SEQ ID Nos 111 a 116, SEQ ID Nos 120 a 125, SEQ ID Nos 129 a 134, SEQ ID Nos 138 a 143, SEQ ID Nos 147 a 152, SEQ ID Nos 156 a 161, SEQ ID Nos 165 a 170, o en donde la secuencia de aminoácidos del primer dominio de unión del constructo biespecífico de cadena simple es seleccionado del grupo que consiste en 183, 185 y 187 y al antígeno de superficie de Células T CD3 mediante un segundo dominio de unión que comprende CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID Nos 1 a 6, SEQ ID Nos 10 a 15, SEQ ID Nos 19 a 24, SEQ ID Nos 28 a 33, SEQ ID Nos 37 a 42, SEQ ID Nos 46 a 51, SEQ ID Nos 55 a 60, SEQ ID Nos 64 a 69, SEQ ID Nos 73 a 79, SEQ ID Nos 82 a 87, o en donde la secuencia de aminoácidos del segundo dominio de unión del constructo biespecífico de cadena simple es 179, o en donde el constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO 174	Un anticuerpo AMG330 biespecífico que comprende una región unión específica a CD33 y una región de unión específica a CD3 (Pág. 1108, Col izquierda BiTE Ab constructs, figura suplementaria)	Un anticuerpo AMG330 biespecífico dirigido a CD33/CD3 y un modulador epigenético (Reiv. 1 y 2)
Una β-ciclodextrina, seleccionada del grupo que consiste en: metil-β- ciclodextrina, hidroxietil-β-ciclodextrina, etil-β-ciclodextrina, butil-β-ciclodextrina, succinil-(2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina, heptakis(2,3,6-tri-O-metil)-β-ciclodextrina, heptakis(2,3,6-tri-O-benzoil)-β-ciclodextrina, sal de sodio de fosfato de β-ciclodextrina, sal de sodio de sulfato de β-ciclodextrina, triacetil-β-ciclodextrina, sal de heptasodio de heptakis(6-O-sulfo)-β-ciclodextrina, sal de sodio de carboximetil-β-ciclodextrina, sal de sodio de sulfobutileter-β-ciclodextrina, 6-O-p-toluenesulfonil-β-ciclodextrina; y	No menciona	β-ciclodextrina o hidroxipropil- β-ciclodextrina (Pág. 51, lín. 25)
Un buffer	No menciona	Buffer (Pág. 51, lín. 23)

Resolución N° 61627

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una composición de un anticuerpo AMG330 biespecífico que comprende una región de unión específica a CD33 y una región unión específica a CD3 (Pág. 1108, Col. Izquierda, sección BiTE Ab constructs, figura suplementaria 1). El documento D1 también divulga un intervalo de concentración de AMG330 de 1 pg/ml a 10 ng/ml, teniendo un máximo de lisis (Pág. 1109, sección de resultados primer párrafo).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en la presencia de una β -ciclodextrina y un buffer.

El efecto que se logra al incluir una β -ciclodextrina es mayor estabilidad del anticuerpo. Con respecto al buffer, no se evidencia un efecto técnico y su función es regular el pH.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en el documento D1, con el fin de aumentar la estabilidad del anticuerpo?

Sin embargo, el incluir una β -ciclodextrina, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a una composición que comprende un anticuerpo biespecífico AMG330 con dominios dirigidos a CD33 y CD3 de secuencia SEQ ID NO: 227, y un modulador epigenético (Reiv. 1, 2 y 10). Dicha secuencia SEQ ID NO: 227 presenta un 100 % de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 100 de la solicitud (ver alineamientos). Las composiciones comprenden además materiales de formulación que modifican el pH y la estabilidad tales como buffers y β -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina (Pág. 51, lín. 16 a 25).

solicitud-100	1	qvqlvqsgaevkpkgesvkvscasgytftnygmnnvkvqapggglewmgw	50
D2-227	1	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYFTFTNYGMNNVKQAPGGLEWMGW	50
solicitud-100	51	intytgeptyadkfqgrvtmttdtststaymeirnlggddtavyycarws	100
D2-227	51	INTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS	100
solicitud-100	101	wsdgyvvyfydywqgtsvtvssgggsgggsgggsgdivmtqspdltv	150
D2-227	101	WSDGYVVFYDYWQGTSVTVSSGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLTV	150
solicitud-100	151	slgerttinckssqsvldsstnknslawyqgkpgppklllswastresg	200
D2-227	151	SLGERTTINCKSSQSVLDSSSTNKNSLAWYQQKPGPPKLLLSWASTRESG	200
solicitud-100	201	ipdrfsgsgsgtdftltidspqedsatyycqqsahfpitfgqgtrleik	250
D2-227	201	IPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQEDSATYYCQQSAHFPIITFGQGTREIK	250
solicitud-100	251	sggggsevlqesggglvqpggsklkscaasgftfnkyamnwvrqapgkg	300
D2-227	251	SGGGSEVLQVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKG	300
solicitud-100	301	lewvarirskynnyatyadsvkdrftisrddskntaylqmnlnktedta	350
D2-227	301	LEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLNKTEDTA	350
solicitud-100	351	vyycvrhnfgnsyisywaywqggtltvtvssgggsgggsgggsgqtvv	400
D2-227	351	VYYCVRHNGFNSYISYWAYWQGGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGQTVV	400
solicitud-100	401	tqepsaltvspggtvtltcgastgavtsgnypnwvqkpggqaprgliggtk	450
D2-227	401	TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRLIGGTK	450
solicitud-100	451	flapgtparfsgllgkkaaltlsgvpqpedeaeeycvlwsnrwvfgggt	500
D2-227	451	FLAPGTPARFSGLLGKKAALTLSGVQPEDEAEYCVLWSNRWVFGGGT	500
solicitud-100	501	kltvl	505
D2-227	501	KLTVL	505

Alineamiento pareado secuencias 100 de la solicitud y 227 del documento D2

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una β -ciclodextrina y buffer del documento D2 en la composición de anticuerpo

Resolución N° 61627

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

biespecífico CD33/CD3 AMG330 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, es conocido por la persona versada en la materia que las ciclodextrinas ayudan a la estabilización de proteínas y evitan su agregación mediante el mecanismo de formación de complejos³. Por lo anterior, el uso de ciclodextrinas y sus derivados⁴ es bien conocido por la persona versada al momento de realizar formulaciones estables que contienen proteínas⁵.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6.5. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que “(...) se definió la β -ciclodextrina indicando que ésta es seleccionada del grupo que consiste en metil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, etil- β -ciclodextrina, butil- β -ciclodextrina, succinil-(2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, heptakis(2,3,6-tri-O-metil)- β -ciclodextrina, heptakis(2,3,6-tri-O-benzoil)- β -ciclodextrina, sal de sodio de fosfato de β -ciclodextrina, sal de sodio de sulfato de β -ciclodextrina, triacetil- β -ciclodextrina, sal de heptasodio de heptakis(6-Osulfo)- β -ciclodextrina, sal de sodio de carboximetil- β -ciclodextrina, sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina, 6-O-toluenesulfonil- β -ciclodextrina, de acuerdo con la antigua reivindicación 2”.

En efecto, en la reivindicación 2 del capítulo reivindicatorio modificado se encuentra un listado de las posibles β -ciclodextrinas que pueden estar en la composición de la presente solicitud. Sin embargo, se observa que no se menciona alguna β -ciclodextrinas en específico.

En cuanto al nivel inventivo, el solicitante argumenta lo siguiente: “En absoluto, D2 proporciona una indicación o motivación específica para elegir β -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) con el propósito de inhibir la agregación. Sin embargo, incluso si la persona experta lo hizo, en vista de la enmienda a la nueva reivindicación 1, D2 no podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud. La materia de la nueva reivindicación 1 especifica que la β -ciclodextrina y HP- β -CD no se encuentra entre estas β -ciclodextrinas especificadas. Por lo tanto, la combinación de D1 y D2 no puede enseñar la materia de la nueva reivindicación 1”.

Contrario a lo que señala el solicitante, el documento D2 señala la utilización de excipientes convencionales, entre ellos se encuentran las β -ciclodextrinas, para composiciones de un anticuerpo biespecífico (Resumen; Pág. 51, lín. 16 a 25; reivindicaciones 1, 2); las β -ciclodextrinas son bien conocidas como estabilizantes de proteínas, anticuerpos, péptidos, y fármacos^{3,4,5}, por lo que resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia la utilización de un derivado de β -ciclodextrina para mejorar la estabilidad de composiciones de un anticuerpo biespecífico como las reivindicadas en la presente solicitud. Tener en cuenta que en los resultados

³ Serno, T., Geidobler, R., & Winter, G. (2011). Protein stabilization by cyclodextrins in the liquid and dried State, *Advanced drug delivery reviews*, 63(13), 1086-1106.

⁴ Tetsumi I. et al. (1999). Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36, 101-123.

⁵ Frokjaer S. et al. (2005). Protein drug stability: a formulation challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, 298-306.



Resolución N° 61627

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

mostrados por la descripción de la presente solicitud no hay ensayos comparativos frente al estado de la técnica en los cuales se evidencie una mejora o ventaja técnica.

Con respecto al documento de Serno et al., (2010) que menciona el solicitante: “(...) enseña la inhibición de la agregación inducida por la agitación de un anticuerpo IgG por HP- β -CD. Serno et al., en la pág. 1204, columna derecha, supuestamente enseña que sólo HP- β -CD debe incluirse rutinariamente en estudios de formulación en pruebas durante el desarrollo de formulaciones líquidas de IgG. En contraste, Serno et al., aparentemente enseña que SBE β CD no exhibió una estabilización significativa de IgG (ver Fig. 1) y que las muestras incubadas con MbCD o HPgCD tuvieron una pérdida mucho mayor de monómero y altos niveles de agregados solubles (ver página 1198, columna derecha)”.

Si bien en el documento que cita el solicitante la hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) no mostró resultados de estabilidad favorables en relación a otras ciclodextrinas, vale la pena decir que forma parte de la rutina normal de experimentación el ensayo, en este caso, con varios tipos de β -ciclodextrinas para lograr la estabilidad adecuada; es claro que la persona versada en la materia emplearía alguna de las β -ciclodextrinas conocidas^{4,5} que muestren los resultados esperados y que la composición cumpla con los parámetros farmacotécnicos.

Se reitera que el documento D2 ya mencionaba la utilización de β -ciclodextrinas en composiciones de un anticuerpo AMG330 biespecífico dirigido a CD33/CD3 y un modulador epigenético (Pág. 51, lín. 16 a 25; reivindicaciones 1, 2), así que las composiciones de la presente solicitud resultan obvias y derivadas evidentemente del estado de la técnica.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0008754 el 27 de julio de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO BISPECIFICO, β -CICLODEXTRINA Y UN BUFFER”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

^{4,5} Ibidem

Resolución N° 61627

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

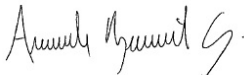
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO BISPECIFICO, β -CICLODEXTRINA Y UN BUFFER”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH Y AMGEN INC., advirtiéndole 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 30 de septiembre de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.10.01
09:03:27 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

