

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 5660

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

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 11 de marzo de 2019, con el N° NC2019/0002239, por OMEROS CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIONES, KITS Y MÉTODOS DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DE MASP-2 DE BAJA VISCOSIDAD ALTAMENTE CONCENTRADOS”, que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/049415 del 30 de agosto de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 855 el 18 de marzo de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7418, notificado el 24 de junio 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° NC2019/0002239 el 29 de octubre de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 12 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. 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 12 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0002239 el 29 de octubre de 2020, no cumplen el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones estables, de alta concentración y baja viscosidad de anticuerpos inhibidores de MASP-2, para inhibir los efectos adversos de la activación del complemento dependiente de MASP-2 y que sea adecuada para la administración parenteral (pág. 1. segundo párrafo y pág. 3 segundo párrafo).

Resolución N° 5660

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica estable adecuada para la administración parenteral a un sujeto mamífero, que comprende: (a) una solución acuosa que comprende un sistema de tampón con un pH de 5,0 a 7,0, en donde el sistema de tampón comprende al menos un agente tampón es histidina o citrato; y (b) un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a MASP-2 humana a una concentración de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3; (c) un agente modificador de la tonicidad en una cantidad suficiente para que la formulación sea hipertónica; en donde la formulación tiene una viscosidad de entre 2 y 50 centipoise (cP), y en donde la formulación es estable cuando se almacena entre 2 °C y 8 °C durante al menos seis meses (reivindicación 1).

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de agosto 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:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2012282263	"Compositions for inhibiting MASP-2 dependent complement activation"	08/Noviembre/2012
D2	US2014341885	"Formulation for anti-alpha4beta7 antibody"	20/Noviembre/2014

El documento D1¹ divulga formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, tal como vía subcutánea, que comprenden un anticuerpo para inhibir los efectos adversos de la activación del complemento dependiente de MASP-2 (resumen, párr. [0280], [0281], [0284] a [0286] y tabla 2, secuencias 21 y 19).

El documento D2² divulga la identificación de un antioxidante o quelante, y al menos un aminoácido, como excipientes útiles para formular formulaciones de anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ cuya inestabilidad los hace susceptibles a la desamidación, oxidación, isomerización y/o agregación. La formulación mejora la estabilidad, reduce la formación de agregados y retarda la degradación del anticuerpo en el mismo (párr. [0008]).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

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".

¹URL:<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047090380/publication/US2012282263A1?q=pn%3DUS2012282263>

²URL:<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/046147702/publication/US2014341885A1?q=pn%3DUS2014341885>

Resolución N° 5660

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

En el presente caso, la formulación farmacéutica reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“Una formulación farmacéutica estable adecuada para la administración parenteral a un sujeto mamífero, que comprende: (a) una solución acuosa que comprende un sistema de tampón con un pH de 5,0 a 7,0, en donde el sistema de tampón comprende al menos un agente tampón del grupo que consiste de citrato a una concentración de 10 mM a 50 mM o histidina a una concentración de 10 mM a 50 mM; (b) un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a MASP-2 humana a una concentración de 100 mg/mL a 225 mg/mL, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3; (c) arginine a una concentration de 200 mM a 300 mM; y (d) un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en un polisorbato o un poloxámero a una concentración de 0,01% (p/v) a 0,1% (p/v); en donde la formulación tiene una viscosidad de entre 2 y 50 centipoises (cP) cuando se mide a 25 °C con una tasa de cizallamiento en el rango de 100.000 a 250.000 1/seg, y donde la formulación es estable cuando se almacena entre 2°C y 8°C durante al menos seis meses”* (Radicado No. NC2019/0002239 el 29 de octubre de 2020).

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
Formulación farmacéutica para administración parenteral	Formulación para administración parenteral (resumen, párr. [0280], [0281], [0284] a [0286] y [0289])	Formulación acuosa para administración parenteral (párr. [0117] y [0179])
pH 5,0 a 7,0	No menciona	pH 6.3 – 7 (párr. [0015])
(a) una solución acuosa que comprende un sistema de tampón con un pH de 5,0 a 7,0, en donde el sistema de tampón comprende al menos un agente tampón del grupo que consiste de citrato a una concentración de 10 mM a 50 mM o histidina a una concentración de 10 mM a 50 mM	No menciona	Citrato de sodio o histidina 5-50 mM (párr. [0015] a [0017])
(b) un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a MASP-2 humana a una concentración de 100 mg/mL a 225 mg/mL, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de	OMS646 Secuencias: 21 y 19, respectivamente equivalentes a (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3 (reivindicadas en la presente solicitud en estudio) (resumen, tabla 2, reivindicaciones 41 a 44, 51 a	No menciona

Resolución N° 5660

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3.	56)	
concentración de 100 mg/mL a 225 mg/mL,	No menciona	-60 a 160 mg/mL del anticuerpo (párr. [0016]) -150 a 200 mg/mL del anticuerpo (reivindicaciones 2, 8, 11 y 26)
(c) arginine _(sic) a una concentration de 200 mM a 300 mM	No menciona	L-arginina y/o Glutamato alrededor de 175 mM (párrs. [0012], [0117] y reivindicaciones 18 a 24 y 27)
(d) un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en un polisorbato o un poloxámero a una concentración de 0,01% (p/v) a 0,1% (p/v)	No menciona	Polisorbato o poloxámero 0.0001% a 1.0% (párrs. [0079] y [0118])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una formulación para administración parenteral, que comprende el anticuerpo OMS646, secuencias ID NO's: 21 y 19, respectivamente equivalentes a (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3 (reivindicadas en la presente solicitud en estudio) (resumen, párr. [0280], [0281], [0284] a [0286] y [0289], tabla 2, reivindicaciones 41 a 44, 51 a 56).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en el sistema de tampón, la concentración del anticuerpo, la arginina y el tensioactivo no iónico.

El efecto que se obtiene con esta diferencia son formulaciones estables de alta concentración y baja viscosidad de anticuerpos inhibidores de MASP-2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar formulaciones acuosas parenterales que comprenden un anticuerpo inhibidor de MASP-2, reveladas en el documento D1, para proveer composiciones estables y con baja viscosidad?

Sin embargo, el documento D2 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la presente invención. En el documento D2, se enseñan formulaciones acuosas para administración parenteral, que comprenden citrato de sodio o histidina, como sistema tampón, pH entre 6.3 – 7; una concentración de anticuerpo entre 60 a 160 mg/mL y 150 a 200 mg/mL del anticuerpo en las reivindicaciones 2, 8, 11 y 26; como agentes modificadores de la tonicidad L-arginina y glutamato 175 mM (párr. [0016], [0015], [0117] y [0179], reivindicaciones 18 a 24 y 27) y polisorbato o poloxámero 0.0001% a 1.0% (párrs. [0079] y [0118]). Particularmente, en el documento D2 se menciona la identificación de un antioxidante o quelante, y al menos un aminoácido, como excipientes útiles para formular formulaciones de anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ cuya inestabilidad los hace susceptibles a la desamidación, oxidación, isomerización y/o agregación. La formulación mejora la estabilidad, reduce la formación de agregados y retarda la degradación del anticuerpo en el mismo (párr. [0008]). Además también enseña que los aminoácidos pueden favorecer la disminución de la viscosidad (párr. [0117]).



Resolución N° 5660

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar las enseñanzas de formulaciones estables, con alta concentración de anticuerpo y con baja viscosidad, del documento D2, habría podido adicionar tales enseñanzas en las formulaciones del documento D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 12 no contemplan características que hagan inventiva la solicitud, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

6.4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta en el radicado No. NC2019/0002239 el 29 de octubre de 2020, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) En primer lugar, frente al documento D1, el solicitante manifiesta que dicho documento no proporciona ninguna descripción relativa a una formulación mejorada, según se reivindica. Señala que la invención reivindicada se basa, en parte, en resultados inesperados que son específicos para formulaciones que contienen altas concentraciones del anticuerpo MASP-2 OMS646 y no se pueden predecir con base a formulaciones que comprenden anticuerpos completamente no relacionados, tales como los descritos en D2.

2) Señala el solicitante, frente al documento D2, que: *“es completamente silencioso con respecto a MASP-2 y no enseña ni sugiere remotamente una alta formulación de baja viscosidad que comprende MASP-2 anticuerpo OMS646 (que comprende la SECID NO: 2 y SEQ ID NO: 3). Más bien, D2 enseña una formulación para un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ que tiene una secuencia de aminoácidos completamente diferente a la del anticuerpo MASP-2 mencionado en el presente reivindicación”*.

3) El solicitante posteriormente señala, que la formulación reclamada resulta de manera sorprendente e inesperada dados los resultados presentados en la descripción, en donde se señala que la adición de arginina a un nivel hipertónico de aproximadamente 200 mM a 300 mM, redujo la viscosidad de una alta concentración de anticuerpo monoclonal MASP-2 OMS646 (de 100 mg/mL a 250 mg/mL) a una viscosidad baja (menos de 25 cP), lo que permite la administración de tales formulaciones por inyección subcutánea a través de agujas de pequeño calibre al típicamente utilizado para tales inyecciones, que la viscosidad de las formulaciones reivindicadas bajó dramáticamente y que esto permitió jeringabilidad e inyectabilidad sorprendentemente buenas. Finalmente, también señala que las formulaciones reivindicadas son estables cuando se almacenan a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante al menos 30 días, hasta al menos 9 meses, o hasta al menos 12 meses o más, como se describe en los estudios de estabilidad de los Ejemplos 2 y 4.

Frente a tales argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar, respectivamente, lo siguiente:

1) En primer lugar, en relación con el documento más cercano D1, se reitera, una vez más, que el documento D1 no es cualquier documento tomado al azar o por simple coincidencia con el mecanismo de acción del anticuerpo, el documento D1 revela las mismas secuencias de aminoácidos ID NO's: 21 y 19, respectivamente, equivalentes a las reivindicadas como: (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3,

Resolución N° 5660

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

en la presente solicitud. Si bien se reconoce que la formulación mencionada en el documento D1 no enseña la misma proporción del anticuerpo ni los excipientes que se mencionaron anteriormente, también es cierto que dicha deficiencia está plenamente sugerida y es de uso rutinario en este tipo de formulaciones, y se revela casi explícitamente en el documento D2. Por lo anterior, no se puede negar la importancia de las divulgaciones de ambos documentos que son complementarios y cuyas enseñanzas son totalmente sugerentes para llegar a la presente solicitud.

2) Ahora bien, frente al documento D2, este documento además de revelar las características técnicas esenciales relacionadas con la concentración de anticuerpo y de los excipientes que promueven regular la viscosidad, y que dan la estabilidad a la formulación, está complementando plenamente al documento D1 dado que enseña la identificación de un antioxidante o quelante, y al menos un aminoácido, como excipientes útiles para formular formulaciones de anticuerpos anti- $\alpha 4\beta 7$ cuya inestabilidad los hace susceptibles a la desamidación, oxidación, isomerización y/o agregación. La formulación mejora la estabilidad, reduce la formación de agregados y retarda la degradación del anticuerpo en el mismo (párr. [0008]). Además también enseña que los aminoácidos pueden favorecer la disminución de la viscosidad (párr. [0117]).

3) En consonancia con lo anterior, es claro que la modificación de parámetros como la viscosidad a partir de la variación de excipientes es una tarea rutinaria y plenamente conocida en el estado de la técnica, que se aplicó en esta solicitud a la formulación ya conocida en el documento D1, pero que gracias a las enseñanzas del documento D2 se podría haber anticipado y así llegado a la materia reivindicada. Además, dado que en el documento D2 también se anticipa la ventaja asociada con la estabilidad, no se encuentra mérito para reconocer el requisito de nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0002239 el 11 de marzo de 2019, tituló la invención como: “FORMULACIONES, KITS Y MÉTODOS DE ANTICUERPOS INHIBIDORES DE MASP-2 DE BAJA VISCOSIDAD ALTAMENTE CONCENTRADOS”. Sin embargo, no se acepta porque hace referencia a materia relacionada con métodos de tratamiento y no describe de manera clara la materia reivindicada. De acuerdo con el objeto de la solicitud, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARENTERAL, QUE COMPRENDE UNA SOLUCIÓN ACUOSA QUE COMPRENDE UN SISTEMA DE TAMPÓN DE HISTIDINA O CITRATO, UN ANTICUERPO MONOCLONAL O FRAGMENTO DEL MISMO QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A MASP-2 HUMANA Y UN AGENTE MODIFICADOR DE LA TONICIDAD”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARENTERAL, QUE COMPRENDE UNA SOLUCIÓN ACUOSA QUE COMPRENDE UN SISTEMA DE TAMPÓN DE HISTIDINA O CITRATO, UN ANTICUERPO MONOCLONAL O FRAGMENTO DEL MISMO QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A MASP-2 HUMANA Y UN AGENTE MODIFICADOR DE LA TONICIDAD”.



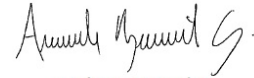
Resolución N° 5660

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a OMEROS CORPORATION, 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 15 de febrero de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.02.15
12:01:08 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.