

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 21634

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

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 No. 5660 del 15 de febrero de 2021, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “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”, 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 29 de marzo de 2021 con el No. NC2021/0003929, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad OMEROS CORPORATION, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

2.1. Modificaciones presentadas

La recurrente informa que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, compuesto por 11 reivindicaciones, según el cual *“La reivindicación 1 se ha modificado en el literal d) para especificar que uno de los componentes de la formulación farmacéutica es polisobarto 80, en vez de indicar que uno de los componentes es un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en un polisorbato o un poloxámero. En vista de la limitación de la reivindicación 1, no se incluye la antigua reivindicación 5.”*

2.2. Nivel Inventivo

2.2.1. Efecto técnico

Al respecto, indica que *“(…) la invención reivindicada se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que la adición de arginina a un nivel hipertónico de aproximadamente 200 mM a 300 mM redujo la viscosidad de una alta concentración de anti-MASP-2. anticuerpo monoclonal OMS646 (de 100 mg / ml a 225 mg / ml) hasta una viscosidad baja (menos de 25 cP), lo que permite la administración de tales formulaciones mediante inyección subcutánea a través de agujas de pequeño calibre típicamente utilizadas para tales inyecciones. Además, como descubrieron los inventores, la inclusión de polisorbato 80 conduce a una mejora inesperada en la capacidad de inyección para la administración a un sujeto humano mientras se mantienen todas las demás propiedades ventajosas de tales formulaciones líquidas. Al mismo tiempo, la formulación permite mantener la estabilidad de estas soluciones de OMS646 altamente concentradas.”*

Adicionalmente, expresa que *“En contraste con los resultados mostrados en los estudios de pre-formulación descritos en el Ejemplo 2 donde todas las formulaciones eran > 70 cP,*

Página 1 de 6



Ref. Expediente N° NC2019/0002239

como se describe en el Ejemplo 3, dos formulaciones ejemplares de la invención reivindicada modificada, (es decir, 185 mg / mL OMS646, Citrato 20 mM, arginina 200 mM, PS-80 (0,01%) y 185 mg / ml de OMS646, histidina 20 mM, arginina 200 mM, PS-80 (0,01%)) tenían viscosidades de 16,1 cP y 15,9 cP, respectivamente. Consulte la TABLA 8 en la página 80 (...) Además, como se demuestra adicionalmente en el Ejemplo 3, la adición de PS-80 (0,01%) provocó una mejora inesperada en la capacidad de inyección. Como se describe en el Ejemplo 3, página 81, líneas 3-10, "Como se describió anteriormente, con respecto a la jeringabilidad para la administración a un humano, generalmente no se quiere exceder una fuerza de 25N. Como se muestra anteriormente en la TABLA 9, todas las tres formulaciones candidatas de alta concentración de OMS646 tienen una jeringabilidad aceptable (es decir, una fuerza que no excede de 25N) cuando se inyectan a través de una jeringa de pared delgada de 25GA o 25GA. La formulación # 2 también tiene una jeringabilidad aceptable cuando se inyecta a través de una aguja 27G. La adición de PS-80 0.01% causó una mejora inesperada en la jeringabilidad."

2.2.2. Sobre el documento D1

Argumenta que, "Sin embargo, D1 no se ocupa de proporcionar formulaciones líquidas estables y altamente concentradas de OMS646 adecuadas para la administración mediante una inyección subcutánea mediante agujas de pequeño calibre. D1 no proporciona ninguna orientación con respecto a qué combinación particular de excipientes y otros parámetros podrían usarse para proporcionar formulaciones líquidas tan altamente concentradas que simultáneamente brindan estabilidad, baja viscosidad y capacidad de inyección."

2.2.3. Anterioridad D2

La recurrente afirma que "D2 es completamente silencioso con respecto a cualquier anticuerpo anti-MASP-2 y no enseña ni sugiere remotamente una formulación de alta concentración y baja viscosidad que comprenda el anticuerpo anti-MASP-2 OMS646 (que comprende SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3). Más bien, D2 enseña una formulación para un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ completamente no relacionado que tiene una secuencia de aminoácidos diferente a la del anticuerpo MASP-2 mencionado en las presentes reivindicaciones."

2.2.4. Análisis efectuado

Al respecto, la recurrente asegura que "(...) no existe motivación ni razón alguna para que un experto en la técnica que desee formular el anticuerpo de D1 se fije en las enseñanzas de D2 para llegar a las formulaciones líquidas reivindicadas."

2.2.5. Documentos aportados

Adjunta copia de los documentos de Daugherty, Wang y Tomar, argumentando que:

- "Las proteínas pueden sufrir una falta de estabilidad, y los anticuerpos monoclonales y policlonales en particular pueden ser relativamente inestables (véase, por ejemplo, Wang et al., J Pharm Sci 96: 1-26 (2007)). Hay una gran cantidad de opciones de formulación disponibles y ningún enfoque o sistema es adecuado para todas las proteínas."

- (...) la página 690 de Daugherty indica (...) la superficie interfacial de cada fármaco de anticuerpo es única y, por lo tanto, requiere componentes de formulación específicos para proporcionar la máxima estabilidad y retención de actividad. Además, los estados de Daugherty en la p. 692 que, si bien algunos anticuerpos presentan desafíos de viscosidad de alta concentración, otros no, y "dirigir la viscosidad, la pérdida de adsorción y la agregación en cualquier formulación de anticuerpo específico probablemente se realizarán caso por caso"

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

- “Tomar confirma además la naturaleza altamente individualizada de las formulaciones de anticuerpos. Por ejemplo, la Figura 2 de Tomar muestra curvas de viscosidad dependientes de la concentración de dos soluciones de anticuerpos en condiciones de formulación idénticas (es decir, el mismo tampón de formulación, pH, temperatura y excipientes). Está claro que debido a que las condiciones experimentales son idénticas, las diferencias en los comportamientos de viscosidad surgen de diferencias en los propios anticuerpos. Tomar analiza además una larga lista de excipientes que se utilizaron para formular varios anticuerpos. Por tanto, las referencias indican que cada anticuerpo tiene una “personalidad única” y, como tal, no existen formulaciones de anticuerpos comunes”

TERCERO: Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

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

3.1. Modificaciones presentadas

Se aceptan las nuevas reivindicaciones 1 a 11, ya que estas no implican ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el art. 34 de la Decisión 486. Igualmente, la recurrente paga por la modificación voluntaria que realiza, evidenciada por el recibo de caja No. 33227 del 29 de marzo de 2021.

3.2. Nivel inventivo

3.2.1. Efecto técnico

En este punto, se recuerda que al revisar la descripción y los ejemplos se tiene que:

- Se presentan diferentes formulaciones de acuerdo a la invención (tablas 1 y 2) que contienen el anticuerpo OMS646, L-histidina (o citrato de sodio), L-arginina HCl y polisorbato 80
- Se exponen la efectividad el anticuerpo (ej. 1)
- En el ejemplo 2 se hace la preformulación de OMS646, donde se comparan:
 - o Los sistemas tampón: convencionales (citrato, histidina) vs no convencionales. Se escogen los convencionales
 - o Excipientes: se repiten los tampones escogidos y su utilidad
 - o Viscosidad (primer estudio): Se usaron los tampones escogidos y sistemas isotónicos de NaCl, sorbitol, arginina, glutamato y prolina, donde se comprueba un aumento de la viscosidad en función de la concentración de la proteína. Pero hay composiciones que cumplen con una viscosidad <20
 - o Viscosidad (segundo estudio), donde se reportan resultados en las gráficas 4 y 5, donde esta última muestra un aumento de la viscosidad en función de la concentración, pero hay una viscosidad aceptable hasta los 150 mg/ml sin aditivo y 175 mg/ml con aditivo
 - o Viscosidad (tercer estudio), se evidencia en la tabla 4, donde se demuestra que al aumentar la arginina a diferentes pH, se baja la viscosidad
 - o Surfactante: Se evalúan 6 formulaciones con y sin polisorbato 80. Donde se ve que la presencia del surfactante afecta la pureza del anticuerpo
- En el ejemplo 3 se escogen 3 formulaciones basadas en el ejemplo 2, expuestas en la tabla 7, donde a tabla 8 se evidencia que son aceptables, son de buena jeringabilidad y pureza inalterada. Se aprecia que la formulación 3 (sin polisorbato) también es aceptable
- A ejemplo 4, se evaluaron dos formulaciones candidatas frente a su estabilidad,



Ref. Expediente N° NC2019/0002239

donde se expone que son estables a temperaturas de almacenamiento (-20°C) o refrigeración (5°C), pero no se evalúa alguna que no contenga polisorbato.

- A ejemplo 5, se vuelve a tomar viscosidad de una composición.

O sea, se determina la mejor mezcla de excipientes para el anticuerpo de interés, donde queda evidenciado que se escoge un sistema tampón/excipientes convencional, el cual se adapta de acuerdo a la concentración del activo y pH, donde, finalmente se adiciona un surfactante convencional (PS80) que ayuda con la viscosidad, pero no se ve su efecto en la estabilidad.

Vale la pena aclarar que el estudio efectuado en los ejemplos es una tarea rutinaria de probar una serie de excipientes convencionales, los cuales se evalúan con el fin de escoger el más adecuado.

Asimismo, hay composiciones que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones (sin polisorbato) que igualmente son estables, son adecuadas para jeringas y mantienen la pureza del activo.

Adicionalmente, se insiste que los excipientes utilizados son de amplio uso en formulaciones inyectables basadas en proteínas¹.

Finalmente, se recuerda que las composiciones de D2 estabilizan el anticuerpo y favorecen la disminución de la viscosidad (pár. 8 y 117).

En conclusión, a pesar de determinarse una composición adecuada, esto es producto de un proceso rutinario de adaptación de excipientes usuales para esta clase de compuestos.

3.2.2. Sobre el documento D1

En este punto, se le informa a la recurrente que el documento D1 (US2012282263) describe formulaciones farmacéuticas para administración parenteral, tal como la vía subcutánea, que comprenden el anticuerpo de las secuencias 21 y 19 (resumen, pár. 280-286, tabla 2 y secuencias).

De manera específica, revela una composición con inyectable que contiene búfer y surfactantes (pár. 285).

Por lo tanto, la diferencia encontrada es la especificidad de la composición.

Además, en D1 se menciona que las composiciones deben ser aceptables y adecuadas para ser inyectadas (pár. 279).

Así las cosas no hubo mala interpretación por parte de esta oficina de las enseñanzas plasmadas en el documento D1, el cual sigue considerándose como el estado de la técnica más cercano al reclamar composiciones líquidas inyectables de OMS 646, junto con búfer y un surfactante.

3.2.3. Anterioridad D2

Se le recuerda a la recurrente que la relevancia de dicha anterioridad (US2014341885) es enseñar formulaciones de anticuerpo de pH 6,3-7,0 (pár. 15) que contienen:

- 5-50 mM de citrato de sodio o histidina (pár. 15-17)
- 60-160 mg/ml de un anticuerpo (pár. 16)

¹ Excipients for Protein Drugs, EXCIPIENT DEVELOPMENT FOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, Chapter 17, 2006

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

- 175 mM de L-arginina (pár. 12, 117)
- 0.0001 a 1% de polisorbato (par. 79 y 118)

Así las cosas, la persona versada en la materia, conocedora de las enseñanzas de D2, ensayaría dichos auxiliares y sus concentraciones con el fin de llegar a las composiciones reclamadas con la expectativa de que fuesen adecuadas.

Finalmente, se insiste que los auxiliares utilizados son los usuales dentro de la formulación de esta clase de composiciones, tal como se expuso en puntos anteriores..

En conclusión, la anterioridad D2 sí complementa las enseñanzas de D1 para llegar a la materia reclamada sin el ejercicio de actividad inventiva adicional.

3.2.4. Análisis efectuado

Se le aclara a la recurrente que antes de la fecha de prioridad reclamada ya existía la presencia directa de composiciones inyectables líquidas de OMS 646, junto con búfer y surfactantes (D1), así como la presencia de composiciones inyectables de anticuerpos que comprenden excipientes usuales como búfer de citrato, polisorbato y arginina que favorecen la estabilidad del activo (D2); por lo tanto, la persona versada en la materia estaría en capacidad de combinar sus enseñanzas para llegar a la materia reclamada de manera obvia y con la expectativa de que la materia reclamada sea adecuada y estable.

3.3.5. Documentos aportados

Al hacer la revisión respectiva, tenemos que:

Daugherty concluye que la estrategia es la adecuación del pH para evitar la degradación del activo, así como el búfer adecuado, que es lo que enseña D2 y el conocimiento usual de la persona versada en la materia.

Wang expone en sus conclusiones que las composiciones líquidas, en su mayoría de casos, son estabilizadas a pH neutral o ligeramente ácidos, así como la utilización de surfactantes para evitar la agregación.

Tomar, publica estrategias para la reducción de la viscosidad en composiciones que contienen anticuerpos, entre ellas la optimización de las formulaciones mediante la adición de arginina.

Es decir, las publicaciones adjuntadas, a pesar de mencionar las particularidades de cada caso, describen que la adecuada optimización de las formulaciones mediante un bufer, un surfactante y arginina favorecen la estabilidad y bajan la viscosidad del producto final.

En conclusión, los documentos aportados no destacan el nivel inventivo de la materia denegada, sino que resaltan estrategias usuales en la formulación de anticuerpos.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

Resolución N° 21634

Ref. Expediente N° NC2019/0002239

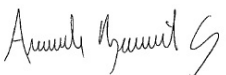
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 5660 del 15 de febrero de 2021, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad OMEROS CORPORATION, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 19 de abril de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.04.19
23:02:57 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

