

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 79149

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

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° 61627 del 30 de septiembre de 2020 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó el privilegio de patente de invención a la creación titulada: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO BISPECIFICO, B-CICLODEXTRINA Y UN BUFFER” para las reivindicaciones 1 a 14 tramitadas bajo el expediente N° NC2018/0008754, al considerar que no cumplen con el requisito de patentabilidad consagrado en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 17 de noviembre de 2020 con el N° NC2020/0014258, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, las sociedades AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH y AMGEN INC., presentaron recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que se exponen a continuación:

2.1. Capítulo reivindicatorio modificado presentado con el memorial de recurso.

En primer lugar, las sociedades recurrentes informan que aportan un capítulo reivindicatorio modificado conformado por trece (13) reivindicaciones, en el que se ha limitado el alcance de la reivindicación 1 y se han ajustado las demás reivindicaciones de acuerdo con esta limitación. En vista de este nuevo capítulo reivindicatorio la sociedad recurrente presenta un nuevo título como sigue: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO BISPECIFICO, SAL DE SODIO DE SULFOBUTILETER-B-CICLODEXTRINA Y UN BUFFER”.

2.2. Del Análisis de patentabilidad. Estudio de nivel inventivo.

Al respecto del resultado del estudio de nivel inventivo incluido en la Resolución impugnada, las sociedades recurrentes afirman que: “(...) *se hace notar que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina 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’.* (subrayado dentro de texto). Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

A continuación, proceden las sociedades recurrentes a presentar sus argumentos en relación con las eventuales diferencias entre la presente invención y el arte previo citado por el examinador, y a señalar cómo las diferencias a las que hace referencia en su argumento tienen que ver con un efecto técnico inesperado, el cual, según la recurrente, no se puede derivar de manera evidente a partir de las enseñanzas contenidas en los documentos D1 y D2 solos o en combinación.

Para desarrollar su argumento, las sociedades recurrentes indican que la reivindicación 1 del actual capítulo reivindicatorio está limitada a una composición en la que la β -ciclodextrina es la sal sódica de sulfobutil ter- β -ciclodextrina y indican que: *“Los constructos de anticuerpos biespecíficos a las que se hace referencia en la presente invención son de hecho conocidas como tales en el estado de la técnica, pero su estabilización particularmente eficaz mediante β -ciclodextrinas específicas como se describe en el presente documento no ha sido enseñada ni se encuentra sugerida en el estado del arte”*.

Enseguida, las sociedades recurrentes exponen los siguientes argumentos:

- *“Si bien el documento D2 sugiere a la “ β -ciclodextrina” o al “hidroxipropil- β ciclodextrina” (HP- β -CD) como excipientes, el documento D2 claramente no enseña a la sulfobutil ter- β -ciclodextrina como inhibidor de la agregación de un constructo de anticuerpo biespecífico. Más aún, la persona del oficio normalmente versada en la materia sabe que la sulfobutil ter- β -ciclodextrina no se recomienda en la técnica”*.
- *“El documento Serno et al., en donde se enseña la inhibición de la agregación inducida por agitación de un anticuerpo IgG producida por HP- β -CD. En particular, Serno et al., enseña que sólo HP- β -CD debería incluirse de forma rutinaria en las pruebas de los estudios de formulación durante el desarrollo de formulaciones líquidas de IgG, ´dado que HPbCD no está asociado con una serie de desventajas de los polisorbatos (formación de micelas, generación de peróxidos durante el almacenamiento), representa una alternativa valiosa a los polisorbatos en la formulación de mAb. Por lo tanto, sugerimos que se incluyan de forma rutinaria en los estudios de formulación durante el desarrollo de formulaciones líquidas de IgG´. (véase la página 1204, columna derecha)”*.
- *“En contraste, Serno et al. enseña que sulfobutil ter- β -ciclodextrina (SBE β CD o SBE- β -CD) no exhibe una estabilización significativa de IgG en (véase la Figura 1)”*.
- *“Además, Serno et al. enseñan que las muestras que contienen SBE β CD contenían agregados tanto insolubles como solubles (véase la página 1199, col. de la izquierda, primer párrafo). Por tanto, Serno et al. enseña explícitamente a evitar el uso de SBE β CD para la estabilización de anticuerpos y la persona del oficio normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas del documento D1, habría estado motivada a incluir al HP- β -CD como sugiere el documento D2 y se habría alejado de incluir SBE β CD”*.
- *“La materia objeto de la nueva reivindicación 1 se encuentra dirigida a una composición farmacéutica que comprende SBE- β -CD porque, a diferencia de, por ejemplo, las enseñanzas de Serno et al., los inventores de la presente solicitud encontraron que, el HP- β -CD no es tan adecuado para estabilizar constructos de anticuerpos biespecíficos debido a que el HP- β -CD favorece la formación de agregados masivos, tal como se divulga en la Figura 14 de la solicitud presentada originalmente”*.

Posterior a ello, las sociedades recurrentes argumentan que: *“Los inventores de la presente solicitud encontraron que, sorprendentemente, el compuesto SBE- β -CD, para el cual Serno et al. previamente había demostrado que no era muy adecuado para la estabilización de anticuerpos, de hecho estabiliza el constructo de anticuerpo*

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

biespecífico ejemplificado en la presente solicitud, tal como lo demuestra la presencia de un bajo nivel agregados, es decir, de especies de alto peso molecular (HMW) como indicación de agregados no deseados (véanse las columnas de la izquierda de la Figura 14)”.

En relación con la aplicación de un buffer en la formulación, las sociedades recurrentes indican que: *“Aunque este Despacho considera que no tiene un efecto técnico, técnicamente cualquier solución acuosa de un anticuerpo o constructo de anticuerpo requiere de un buffer, como generalmente sabe la persona del oficio normalmente versada en la materia. Sin embargo, el tipo particular de buffer no es de particular importancia porque la invención se centra en la adición de la SBE- β -CD que sorprendentemente es una buena estabilizadora. La persona del oficio normalmente versada en la materia comprende que cualquier buffer adecuado para un constructo de anticuerpo (en términos de, por ejemplo, pH y fuerza iónica) será adecuado también en el caso de la composición reivindicada, en la cual lo que sorprende es la ciclodextrina específica adicional que muestra eficacia estabilizadora”.*

Finalmente, las sociedades recurrentes concluyen que: *“Ninguno de los documentos D1 o D2 citados por el examinador describe o sugiere que una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo biespecífico específico, sal de sodio de sulfobutil ter- β -ciclodextrina y buffer, ni muchos menos sugiere que la composición reduce a menos del 15% (p/v) la formación de agregados de proteínas (especies de alto peso molecular HMWS)”.*

Por lo tanto, para las sociedades recurrentes en vista de las nuevas reivindicaciones, es válido afirmar que la invención ahora reclamada representa un aporte al estado de la técnica, con lo cual, se debería reconocer su nivel inventivo.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, atendiendo *“todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”* en los siguientes términos:

3.1. Objeto de la invención.

La solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica estable que comprende como ingrediente activo 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 y que presenta un vehículo farmacéuticamente aceptable elaborado a partir de una β -ciclodextrina y un buffer – solución reguladora de pH-.

3.2. Del procedimiento administrativo

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud de patente de invención tramitada con el radicado bajo el N° NC2018/0008754. El solicitante fue requerido durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486 en una sola oportunidad mediante el Oficio N° 200254 del 24 de abril de 2020.

En el precitado Oficio N° 200254 la Oficina evaluó el capítulo reivindicatorio allegado a trámite mediante radicado bajo el N° NC2018/0008754 del 22 de agosto de 2018, el cual, estaba conformado por un total de dieciséis (16) reivindicaciones y señaló la falta

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

de concisión de las reivindicaciones 1 y 12, y además, se elevaron objeciones en virtud de las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 496, al considerar que las reivindicaciones estudiadas resultaban obvias en virtud de las enseñanzas de los documentos Aigner *et al.* (2012) (D1) y WO2015036583 (D2).

En consideración a las objeciones formuladas por esta Entidad, la sociedad solicitante presentó un capítulo reivindicatorio modificado, conformado por catorce (14) reivindicaciones mediante radicado bajo el N° NC2018/0008754 del 27 de julio de 2020, dirigidas a una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el constructo del anticuerpo biespecífico de cadena simple capaz de reconocer un primer dominio que consiste en las SEQ ID NO. 183, 185 y 187, y un segundo dominio que reconoce el epítipo de CD3 de SEQ ID NO. 174 que se combina con una β -ciclodextrina seleccionada a partir del grupo que consiste en: metil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, etil- β -ciclodextrina, butil- β -ciclodextrina, succinil-(2-hidroxipropil)- β -ciclodextrina, entre otros, y un buffer, donde la composición es capaz de reducir a menos de 10%p/v la formación de agregados proteicos en la forma de especies de alto peso molecular (HMWS). Revisada la respuesta, la Oficina consideró que no se podían entender superadas las objeciones planteadas frente al nivel inventivo, a pesar de las modificaciones presentadas, y decidió denegar la patente a las reivindicaciones modificadas mediante acto administrativo proferido en la Resolución N° 61627 del 30 de septiembre de 2020.

3.3. De la modificación presentada con el escrito de recurso

En primer lugar, es de advertir que el artículo 34 de la Decisión 486 es claro al establecer que *“el solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”*.

En relación con la facultad que otorga el mencionado artículo 34 para modificar la solicitud en cualquier estado del trámite, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado que *“(...) la solicitud se modifica a través de una nueva presentación de las reivindicaciones, aclarando determinados aspectos de la descripción del invento o reformando todo aquello que pueda dar lugar a objeciones totales o parciales por parte de la Administración”*.¹

En cuanto al ámbito y alcance de la modificación, el mismo Tribunal ha establecido que *“la única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial”*.²

En el caso objeto de la presente revisión, las sociedades recurrentes presentan un nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de que sea considerado al momento de adoptar la decisión, sobre lo cual esta Oficina considera lo siguiente:

3.3.1. Del objeto de la solicitud y la materia reclamada en la modificación.

¹Proceso 31-IP-2011. P. 11.

²Ídem Proceso 31-IP-2011. P. 11.

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

El nuevo pliego reivindicatorio modificado allegado con el radicado bajo el N° NC2020/0014258 del 17 de noviembre de 2020 durante la etapa de recurso está conformado por un total de trece (13) reivindicaciones comprendidas en la categoría de producto, por lo que se ajusta a lo previsto en el artículo 14 de la Decisión 486 en cuanto tiene que ver con las categorías inventivas.

En relación con el alcance de la modificación esta Oficina encuentra que el nuevo capítulo reivindicatorio solicita protección para una composición farmacéutica que comprende un constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple que se une a un primer dominio de unión que presenta las SEQ ID NO. 183, 185 y 187 y que es capaz de reconocer un segundo antígeno CD3 por medio de la SEQ ID NO. 174, una sulfobutileter- β -ciclodextrina y un buffer, en donde la composición reduce a menos del 155 (p/v) la formación de agregados de proteínas (especies de alto peso molecular HMWS).

El nuevo pliego reivindicatorio está conformado por trece (13) reivindicaciones comprendidas en la categoría de producto y sólo comprende una reivindicación independiente de esta categoría inventiva, comoquiera que las reivindicaciones 2 a 13 son dependientes.

3.3.2. De la divulgación y soporte de la composición reclamada en la etapa de recurso.

Al verificar la memoria descriptiva de la solicitud originalmente presentada, esta Oficina observa que la materia ahora reclamada se encuentra divulgada y, por lo tanto, racionalmente sustentada en la descripción, el pliego reivindicatorio y los ejemplos inicialmente presentados. En particular, en la figura 3, ejemplo 3 y tabla 2 (Pág. 46 líneas 10 a 24 y Pág. 48) se analiza el efecto dependiente de la concentración de las ciclodextrinas HP- β -CD y SBE- β -CD sobre la tendencia a la agregación de AMG 103 en presencia de alcohol bencílico al 0,9%v/v, donde AMG 103 corresponde a la SEQ ID NO. 100. Asimismo en la Tabla 3 que presenta un compendio de formulaciones de CD33_2-hALB F2, F4 y F6 y una conclusión relativa al hecho de que aquellas formulaciones que contenían SBE- β -CD muestran menor cantidad de especies de agregados de alto peso molecular (HMWS) (Pág. 49). Donde AMG 103 corresponde a Blinatumomab³ en tanto que AMG330 corresponde a Eluvixtamab⁴ (anticuerpo biespecífico CD3/CD33) combinado con SB- β -CD según figuras 13 y 14 al 1 y 2%.

Teniendo en cuenta lo anterior, esta Oficina acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, toda vez que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y, además, las sociedades recurrentes allegaron el pago de la tasa respectiva según comprobante de recaudo correspondiente al recibo N° 92162 del 17 de noviembre de 2020. Por lo tanto, la presente revisión se realiza teniendo en cuenta la limitación a las reivindicaciones propuesta por las sociedades solicitantes en la etapa de recurso.

3.4. De la evaluación del nivel inventivo del capítulo de reivindicaciones modificado y presentado con el recurso

³ https://nciformulary.cancer.gov/available_agents/Blinatumomab.htm

⁴ <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/eluvixtamab?redirect=true>

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

En el alcance del nuevo capítulo reivindicatorio se incluye una única reivindicación independiente de producto, que especifica la β -ciclodextrina presente en la composición como la sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina.

Ahora bien, tal como lo reconocen las sociedades recurrentes, los constructos de anticuerpos biespecíficos, incluidos en la composición eran previamente conocidos en el estado de la técnica -al momento de la presentación de la solicitud-, y pese a que el antecedente D1 se relaciona con los constructos de anticuerpos biespecíficos incluidos en la presente invención, el documento no menciona ninguna preferencia o indicación sobre las β -ciclodextrina como agentes estabilizantes de composiciones similares. De tal manera que, lo que no se había divulgado ni sugerido en el arte previo correspondería efectivamente a la estabilización eficaz de dichos constructos mediante una β -ciclodextrina, en particular con la sal sódica de la sulfobutileter- β -ciclodextrina y un regulador de pH, tal y como se define en las nuevas reivindicaciones.

Respecto de la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el arte previo citado en la etapa administrativa esta Oficina concluye que consiste efectivamente en la presencia de la sal de sodio de la sulfobutileter- β -ciclodextrina y en la adición de la solución reguladora de pH – buffer -.

Ahora bien, aunque el documento D2 mencione la posibilidad de la incluir β -ciclodextrinas como un material de formulación, este documento es silencioso sobre la selección específica de la sal de sodio de la sulfobutileter- β -ciclodextrina como el estabilizante de preferencia. De modo que no hay indicación alguna en el arte previo citado sobre la selección que se menciona en la modificación allegada con el recurso, en donde se indica que el agente estabilizante de la formulación de anticuerpo biespecífico es sal de sodio de la sulfobutileter- β -ciclodextrina y mucho menos que una composición como la que se define en la nueva reivindicación 1, que incluye a esta β -ciclodextrina, constructos de anticuerpos biespecíficos y un regulador de pH fuese más estable que aquellas que no incluyen la sal de sodio de la sulfobutileter- β -ciclodextrina.

Así las cosas, es preciso señalar que la composición que se reclama en la reivindicación 1 en estudio corresponde a una solución técnica que no se deriva de manera evidente a partir de las enseñanzas de los documentos citados – D1 y D2 - en el presente trámite y en el campo técnico particular de la solicitud tampoco existe sugerencia o motivación razonable para inferir que la selección de la sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina conllevaría a una mayor estabilización de la composición que se reclama.

Lo anterior, se desprende de analizar el arte previo citado en conjunto y teniendo como válidas las consideraciones de las sociedades recurrentes sobre las indicaciones contrarias del arte previo general, incluido en el documento de Serno *et al.*, en donde se plantean una serie de conclusiones en relación con el uso de las ciclodextrinas y se reporta su desempeño deficiente para este tipo de composiciones. Por lo que esta Oficina considera legítimo reconocer el aporte de los inventores en dicha selección, así como el efecto logrado y reportado para la estabilización de la composición de la presente invención, en específico, sobre la reducción en la formación de agregados de proteínas.

Es decir, para esta Oficina el aporte de la invención está directamente relacionado con la selección realizada por los inventores -en cuanto al agente estabilizador específico-, tal y como se define en la nueva reivindicación independiente 1, por lo que su especificidad y las de sus reivindicaciones dependientes no se derivan de forma obvia

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

ni evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica disponible a la fecha de la prioridad reconocida.

Para evidenciar este hecho, esta Oficina analizó los resultados obtenidos con la preparación del anticuerpo AMG 330 de SEQ ID NO. 100 definido en la reivindicación dependiente 12, el cual corresponde con la denominación común internacional Eluvixtamab y se trata de un anticuerpo biespecífico que reconoce los dominios CD33 y CD3 combinado con SB-β-CD según figuras 13 y 14 al 1 y 2% con los resultados que se presentan a continuación en relación con la formación de HMW.

Figura 13

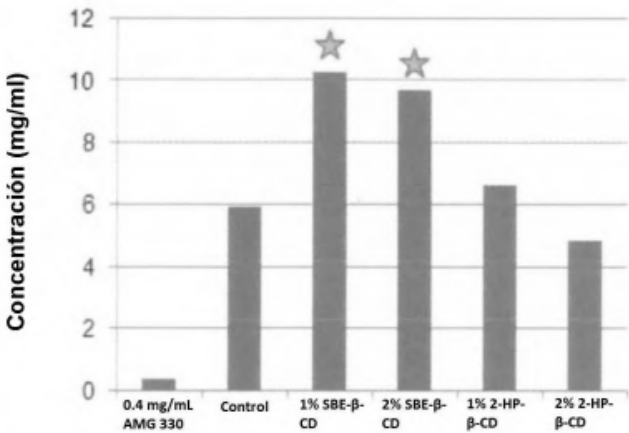
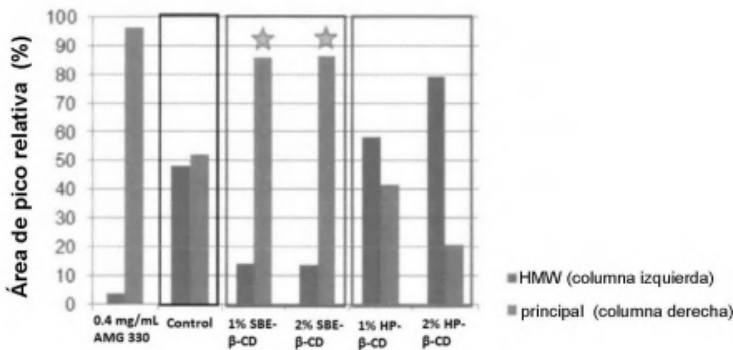
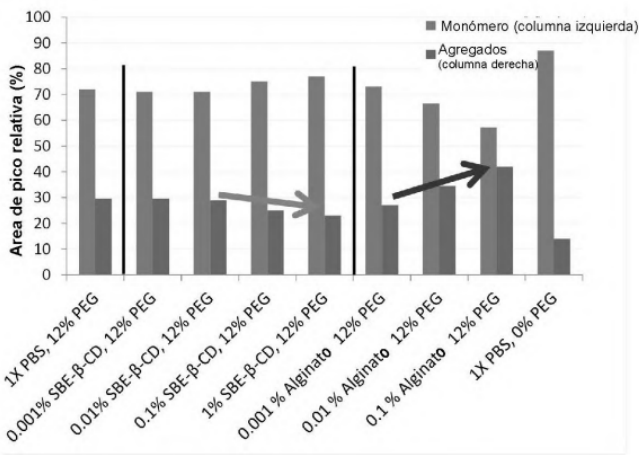


Figura 14



Teniendo en cuenta las gráficas incluidas en las figuras 10, 13 y 14 cuando se formula el anticuerpo biespecífico Eluvixtamab -AMG 330- con SBE-β-ciclodextrina se disminuye la formación de especies de alto peso molecular (HMW) en la forma de agregados.

Figura 10



Ref. Expediente N° NC2018/0008754

Por otra parte, esta Oficina coincide con las sociedades recurrentes cuando argumentan que la invención supera un prejuicio técnico en materia de formulación de macromoléculas como es el caso de anticuerpos, porque consultadas las bases de datos con las que cuenta la Oficina nacional competente se logró recuperar el texto completo del documento de Serno *et al.* (2009)⁵, en el que se divulgan una serie de conclusiones en relación con la utilización de una ciclodextrina diferente de HP- β -CD para lograr la estabilización química de formulaciones de anticuerpos.

En el documento de Serno *et al.* (2009) se hace referencia a un anticuerpo monoclonal IgG formulado en una solución reguladora de 20mM de histidina a pH 5,8 y en una concentración de 2,54mg/ml, donde el principio activo está presente en un 91,7% en su forma monomérica y en el 8,3% como un agregado soluble, del cual 5,77% corresponde a formas diméricas y lo demás a oligómeros (Materiales y métodos, Pág. 1195). Frente a los resultados del estudio de agitación con cuatro derivados diferentes de ciclodextrina (HP β CD, M β CD, SBE β CD y HP γ CD) en tres concentraciones diferentes se concluye de forma particular que el derivado SBE β CD no exhibe una estabilización significativa al contrastarlo con formulaciones que no comprenden ciclodextrinas (Figura 1, Pág. 1198).

En conclusión, la solución propuesta al problema técnico objetivo planteado corresponde a un salto cualitativo en la regla técnica, además supera un prejuicio técnico evidente a partir de las enseñanzas contrarias del documento de Serno *et al.*, por lo que la materia reclamada no se deriva de las enseñanzas del estado de la técnica disponible, no es obvia y reviste nivel inventivo por lo que cumple con las disposiciones normativas de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

CUARTO: Que de acuerdo con la modificación al título de la invención propuesta por las sociedades solicitantes y teniendo en cuenta el ámbito y alcance del objeto concedido, esta Oficina modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: *“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO BIESPECÍFICO DENTRO DE LOS QUE SE ENCUENTRA ELUVIXTAMAB, UNA SAL DE SODIO DE SULFOBUTILÉTER- β -CICLODEXTRINA Y UN REGULADOR DE pH”*.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución N° 61627 del 30 de septiembre de 2020, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) para la creación titulada:

⁵ Serno T. et al. (2009). Inhibition of Agitation-Induced Aggregation of human IgG-antibody by Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *Biotechnology, Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 99, No. 3, Marzo 2010. DOI 10.1002/jps.21931

Publicado en línea el 22 de Septiembre de 2009



Ref. Expediente N° NC2018/0008754

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO BIESPECÍFICO DENTRO DE LOS QUE SE ENCUENTRA ELUVIXTAMAB, UNA SAL DE SODIO DE SULFOBUTILÉTER- β -CICLODEXTRINA Y UN REGULADOR DE pH”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61K 39/395 y A61K 47/00.

Reivindicaciones: 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0014258 del 17 de noviembre de 2020, de acuerdo con el Anexo 1.

Titulares: AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH y AMGEN INC.

Domicilios: AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH
Staffelseestrasse 2
81477 Munich
ALEMANIA

AMGEN INC.
One Amgen Center Drive,
THOUSAND OAKS 91320-1799 CALIFORNIA
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Sekhar KANAPURAM, Ramil LATYPOV y Balakumar THANGARAJ, Cornelius POMPE.

Prioridades N° 25/01/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/286,552.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2017/051486 **Fecha:** 25 de enero de 2017.

Vigente desde: 25 de enero de 2017 **Hasta:** 25 de enero de 2037.

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente Resolución a las sociedades AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH y AMGEN INC., advirtiéndoles que

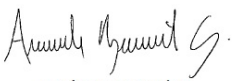
Resolución N° 79149

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la etapa de revisión de la vía administrativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 3 de diciembre de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.12.03
17:03:11 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1.
REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. 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, 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, una β -ciclodextrina, en donde la β -ciclodextrina es sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina; y un buffer; en donde la composición reduce a menos del 15% (p/v) la formación de agregados de proteínas (especies de alto peso molecular HMWS).

- 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina está presente en una concentración en el rango de entre 0,1 % a 20 % (p/v), preferiblemente de 0,5 % a 2 % (p/v) y más preferiblemente de 0,8 % a 1,5 % (p/v).**
- 3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple está presente en un rango de concentración de 0,1-5 mg/ml, preferiblemente de 0,2-2,5 mg/ml, más preferiblemente de 0,25-1,0 mg/ml.**
- 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el buffer es seleccionado del grupo que consiste en fosfato de potasio, ácido acético/acetato de sodio, ácido cítrico/citrato de sodio, ácido succínico/succinato de sodio, ácido tartárico/tartrato de sodio, histidina/histidina HCl, glicina, Tris, glutamato, acetato y mezclas de los mismos.**
- 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el buffer es seleccionado del grupo que consiste en fosfato de potasio, ácido cítrico/citrato de sodio, ácido succínico, histidina, glutamato, acetato y combinaciones de los mismos.**
- 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el pH de la composición está en el rango de 4-7,5.**
- 7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende uno o más excipientes seleccionados del**

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol, arginina, lisina, polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámero 188, plurónico y combinaciones de los mismos.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende uno o más conservantes.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el uno o más conservantes es seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, meta-cresol, metilparabeno, fenoxietanol, propilparabeno y tiomerosal.
10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el primer dominio de unión del constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple se une a CD19, CD33, MSLN, FLT3 o BCMA.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la secuencia de aminoácidos del primer dominio de unión del constructo biespecífico de cadena simple se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID 99, 109, 119, 128, 137, 146, 155, 164, 173, 183, 185 y 187 y la secuencia de aminoácidos del segundo dominio de unión del constructo biespecífico de cadena simple se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9, 18, 27, 36, 45, 54, 63, 72, 81, 179 y 90.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la formulación está libre de conservantes, la secuencia de aminoácidos del constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple es SEQ ID NO 100 o 110 y el constructo está en una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml, el sulfobutileter- β -ciclodextrina está en una concentración de aproximadamente 1% (p/v), el buffer es fosfato de potasio en una concentración de aproximadamente 10 mM y la formulación comprende además sacarosa en una concentración de aproximadamente 8% (p/v) y polisorbato 80 en una concentración de aproximadamente 0,01% (p/v) a un pH de aproximadamente 6,0.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, donde la sal de sodio de sulfobutileter- β -ciclodextrina está en una concentración de aproximadamente 1% (p/v), el buffer es fosfato de potasio en una concentración de aproximadamente 10 mM y la formulación comprende además manitol en una concentración de aproximadamente 2%, sacarosa en una concentración de aproximadamente 2% (p/v) y polisorbato 80 en una concentración de aproximadamente 0,01% (p/v) a un pH de aproximadamente 6,0.

