

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 2230

Ref. Expediente N° NC2018/0007151

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:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 9 de julio de 2018, con el N° NC2018/0007151, por TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA Y USOS DE LOS MISMOS PARA TRATAR ATAQUE DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/065980 del 9 de diciembre de 2016.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 839 el 20 de septiembre de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 12066, notificado el 30 de julio de 2021, 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0007151 el 09 de diciembre de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 4 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.

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."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 4 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0007151 el 09 de diciembre de 2021, no cumple el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

Resolución N° 2230

Ref. Expediente N° NC2018/0007151

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar métodos de tratamiento de un ataque de angioedema hereditario (pág. 1, líneas 28 a 32).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para tratar un ataque de angioedema hereditario (HAE) o reducir la tasa de ataques de HAE, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un anticuerpo que se enlaza al mismo epítipo como DX-2930 o compite contra DX-2930 para el enlace a la calicreína plasmática activa en múltiples dosis en un primer período de tratamiento, en donde el anticuerpo se administra en múltiples dosis de aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg en el primer período de tratamiento y la composición que comprende dicho anticuerpo (pág. 31. Línea 37 a pág. 57, línea 15 y reivindicación 1).

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de diciembre de 2015, que corresponde a la fecha de presentación internacional de la solicitud.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014152232	“ANTI-PLASMA KALLIKREIN ANTIBODIES”	25 de septiembre 2014

El documento D1¹ enseña la determinación de las estructuras cristalinas de un complejo formado por el dominio catalítico de la calicreína plasmática humana (PKal) y el fragmento Fab de DX2930 (un anticuerpo se une específicamente a la PKal humana e inhibe eficazmente su actividad), y la identificación de residuos tanto en la calireína plasmática (PKal) como en el anticuerpo que son críticos para la interacción entre las dos moléculas y / o para la inhibición de la actividad de pKal y composiciones que comprenden dichos anticuerpos (pág. 1, líneas 28 a 31, pág. 2, líneas 1 a 6).

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”.

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 caracterizada porque comprende 300 mg de un anticuerpo que se une a la calicreína plasmática activa y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el anticuerpo que se une a la calicreína plasmática activa comprende dominios determinantes de la complementariedad (CDRs) de cadena pesada como se definen en las SEQ ID NOs: 5-7 y CDRs de cadena ligera como se definen en las SEQ ID NOs: 8-*

¹URL:<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051581689/publication/WO2014152232A2?q=pn%3DW02014152232>

Resolución N° 2230

Ref. Expediente N° NC2018/0007151

10; y en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende fosfato de sodio a una concentración de aproximadamente 30 mM, ácido cítrico a una concentración de aproximadamente 19 mM, histidina a una concentración de aproximadamente 50 mM, cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 90 mM, y polisorbato 80 a una concentración de 0.01%, en donde la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 6.0.” (Radicado N° NC2018/0007151 el 09 de diciembre de 2021).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D1 que representa el estado de la técnica:

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

Características esenciales	D1
composición farmacéutica	Composiciones farmacéuticas (pág. 2, líneas 3 a 6)
300 mg de un anticuerpo que se une a la calicreína plasmática activa y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el anticuerpo que se une a la calicreína plasmática activa comprende dominios determinantes de la complementariedad (CDRs) de cadena pesada como se definen en las SEQ ID NOs: 5-7 y CDRs de cadena ligera como se definen en las SEQ ID NOs: 8-10	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS HYIMM MVRQAPGKGLEWVS GIYSSGGITVYAD (pág. 16 y continúa) SVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAY RRIGVPRRDEFDI WGQGTMTVSSAS TKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTEPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 46) (pág. 17, SEQ ID NO: 46) DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC RASOSISSWLA WYQQKPKGAPKLLIY KASTLES GVPSRF SGSGSGTEFTLTITSLQPDDFATYYC QOYNTYWT FGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 47) (pág. 17, SEQ ID NO: 47)
el portador farmacéuticamente aceptable comprende fosfato de sodio a una concentración de aproximadamente 30 mM	0.1 a 500 mg del ingrediente activo (pag. 25, línea 17) Buffer fosfato (pág. 23, línea 20)
ácido cítrico a una concentración de aproximadamente 19 mM	Buffer citrato (pág. 23, línea 20)
histidina a una concentración de aproximadamente 50 mM	Histidina (pág. 23, línea 27)
Cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 90 mM	Contraiones formadores de sales tales como sodio (pág. 23, líneas 29-30)
y polisorbato 80 a una concentración de 0.01%.	Tween 80 TM (pág. 25, línea 27)
en donde la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 6.0.	pH entre 5.5 a 8.0 (pág. 26, línea 11)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga Composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une a la calicreína plasmática activa entre las que se encuentran las secuencias ID Nos: 46 y 47, junto con un portador farmacéuticamente aceptable que puede estar conformado por: buffer fosfato, buffer citrato, histidina, contraiones formadores de sales tales como sodio, Tween 80 TM y un pH entre 5.5 a 8.0 (pág. 2, líneas 3 a 6; pág. 17, SEQ ID NO: 46 y 47; pág. 23, líneas 20 y 29 a 30; pág. 25, línea 27; pág. 26, línea 11).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en las cantidades específicas de los componentes del portador.



Resolución N° 2230

Ref. Expediente N° NC2018/0007151

No obstante dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico a la presente invención. Cuando se realizó la revisión de los ejemplos y ensayos de la descripción, no se puede establecer que la composición reivindicada muestre algún efecto técnico, superior o sorprendente, dado que lo que se prueba es un método de tratamiento y no una composición propiamente dicha.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las formulaciones reveladas en el documento D1, para proveer composiciones farmacéuticas con un anticuerpo que se une a la calicreína plasmática activa, alternativas a las conocidas en el estado del arte?

Sin embargo, el mismo documento D1 ya realizaba sugerencias en el tipo de formulaciones que comprenden tal anticuerpo para llegar a la presente invención. En el documento D1 se revelaban prácticamente todas las características técnicas esenciales de la presente solicitud, sin que exista alguna ventaja demostrada, por parte del solicitante, de las composiciones de la solicitud, frente a las plenamente conocidas en D1.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia con sus conocimientos en formulaciones farmacéuticas, habría podido proponer, de manera alternativa, cualquier variación en las cantidades de los excipientes de 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 4 no contemplan características que hagan inventiva la invención, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta en el radicado No. NC2018/0007151 el 09 de diciembre de 2021, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) Señala el solicitante, que el Ejemplo 1 de la presente solicitud demuestra que la composición farmacéutica reclamada proporciona efectos superiores en la prevención del ataque de HAE y/o en la reducción de la tasa de ataque de HAE en pacientes humanos. Señala que ataques de HAE se redujeron significativamente en al menos un 62,8% en comparación con el placebo, que al menos un 30% más de pacientes tratados con la composición farmacéutica reclamada estuvieron libres de ataques durante el período de tratamiento en comparación con los pacientes tratados con placebo y el número de ataques de HAE moderados y ataques de HAE graves se redujo en al menos un 34,9% y un 11,7%, respectivamente, en comparación con placebo y que al menos un 54% más de pacientes tratados con la composición farmacéutica reclamada tuvieron al menos un 50% de reducción en la tasa de ataque de HAE y al menos un 42,1% más de pacientes tratados con la composición farmacéutica reclamada estuvieron libres de ataques durante el estado estacionario en comparación con los pacientes tratados con placebo. Señala que, en el Ejemplo 2 de la presente solicitud también demuestran que la composición farmacéutica reclamada proporciona efectos superiores en la prevención del ataque de HAE y/o en la reducción de la tasa de ataque de HAE en pacientes humanos. La tasa de ataque de los pacientes tratados con la composición farmacéutica reclamada se redujo en al menos un 70% en los pacientes en comparación con el valor inicial.

Resolución N° 2230

Ref. Expediente N° NC2018/0007151

2) El solicitante luego presenta diferentes argumentos relacionados con el desarrollo de la composición farmacéutica reclamada y señala que la composición farmacéutica reclamada (“F3”) ha disminuido la agregación de DX-2930 (menor% HMW) en comparación con la formulación alternativa de Fórmula 6 (“F6”), particularmente después de 1 semana o más de incubación de la muestra. Por tanto, la selección de los componentes y concentraciones de la composición farmacéutica reclamada no habría sido obvia para un experto en la técnica porque no todas las formulaciones probadas dieron como resultado DX-2930 que no se agregara. El solicitante luego señala que se encontró que no todos los pH probados produjeron una formulación de anticuerpo estable. De hecho, como se muestra en las figuras siguientes de un informe sobre el efecto del pH en la agregación de anticuerpos, se encontró que el rango de pH óptimo de DX-2930 en una composición que comprende buffer citrato-fosfato 100 mM (fosfato disódico y ácido cítrico) y cloruro de sodio 50 mM era 5,0 - 7,0. Finalmente señala que, no habría sido obvio para una persona experta en la técnica que un anticuerpo que comprende las CDR de las reivindicaciones modificadas (por ejemplo, DX-2930) sería estable (por ejemplo, no agregado, no degradado) y no presentaría problemas de viscosidad en un portador farmacéuticamente aceptable que comprende NaCl 90 mM y por tanto concluye que D1 no menciona, describe o sugiere, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.

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

1) Con respecto a los argumentos relacionados con los ejemplos 1 y 2, es claro lo señalado en la descripción, cuando los resultados obtenidos obedecen a un régimen de tratamiento que está determinado por días de administración, dosis, criterios de inclusión y exclusión de sujetos y condiciones especiales de tratamiento, como se observa a continuación: *“Cada sujeto se somete a un período de tratamiento que consiste de 13 dosis del Producto Medicinal de Investigación ciego (IMP), por un período de 26 semanas a partir de la fecha de la primera dosis en el Día 0 a través de dos semanas después de la dosis inicial. Los sujetos aleatorizados a uno de los 4 brazos de tratamiento reciben ya sea DX-2930 o dosis de placebo de acuerdo con el programa de dosificación en la Tabla 2.”* (Capítulo Descriptivo, pág. 47, líneas 1 a 6 y tabla 2). Debido a lo anterior, surge el interrogante de si el efecto que señala el solicitante se debe como tal a la administración de la composición farmacéutica de interés o si se trata de un efecto que es consecuencia del método de tratamiento al cual es sometido un paciente determinado, con miras a mejorar una condición específica. Pero no solamente surge dicho interrogante, sino además, al revisar el documento D1 y comparar las características técnicas allí reveladas con las que se reivindican, se puede evidenciar que tal documento ya anticipaba tanto el anticuerpo como un portador farmacéuticamente similar al que se está aquí reclamando.

2) Ahora bien, continuando la línea del desarrollo de la composición reivindicada, es necesario volver a revisar el documento D1 y lo que ya anticipaba con respecto a las características técnicas esenciales, a saber:

D1
Composiciones farmacéuticas (pág. 2, líneas 3 a 6)
EVQLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKLEWVSGLYSSGGITVYAD (pág. 16 y continúa)

Resolución N° 2230

Ref. Expediente N° NC2018/0007151

SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGTMTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKARGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTLC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNYHTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 46) DIQMTQSPSTLSASVCDRVTTTCRASOSISSWLAWYQOKPKAPKLLIYKASTLESQVPSRF SGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQOYNTYWTFCGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCCLNFFYPREAKVQWKNVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLTSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 47) (pág. 17, SEQ ID NO: 46)
(pág. 17, SEQ ID NO: 47)
0.1 a 500 mg del ingrediente activo (pag. 25, línea 17)
Buffer fosfato (pág. 23, línea 20)
Buffer citrato (pág. 23, línea 20)
Histidina (pág. 23, línea 27)
Contraiones formadores de sales tales como sodio (pág. 23, líneas 29-30)
Tween 80 TM (pág. 25, línea 27)
pH entre 5.5 a 8.0 (pág. 26, línea 11)

Esta tabla refleja que a partir de las enseñanzas del documento D1 sí hay una evidente sugerencia para llegar a la composición reclamada en la invención pues se anticipa que el anticuerpo de interés puede estar formulado junto con un portador que puede estar compuesto de buffer fosfato, citrato, histidina, contraiones formadores de sales como sodio, Tween 80 y señala además que el pH de dichas composiciones estaría en el rango de 5.5 a 8.0, es decir cobijando el pH que se reclama en la solicitud.

No existe una comparación que pueda reflejar una ventaja técnica de la composición de la solicitud, frente a la que se sugiere en el documento D1 y por tanto el requisito de nivel inventivo no se puede evidenciar.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0007151 el 09 de julio de 2018, tituló la invención como: “INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA Y USOS DE LOS MISMOS PARA TRATAR ATAQUE DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO QUE SE UNE A LA CALICREÍNA PLASMÁTICA ACTIVA Y UN PORTADOR FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE, EL CUAL CONTIENE FOSFATO DE SODIO, ÁCIDO CÍTRICO, CLORURO DE SODIO, HISTIDINA Y POLISORBATO 80”.

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 1: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO QUE SE UNE A LA CALICREÍNA PLASMÁTICA ACTIVA Y UN PORTADOR FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE, EL CUAL CONTIENE FOSFATO DE SODIO, ÁCIDO CÍTRICO, HISTIDINA Y POLISORBATO 80”.

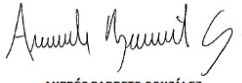
Resolución N° 2230

Ref. Expediente N° NC2018/0007151

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 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 27 de enero de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.01.27
17:00:40 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

