

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

Señores
ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-C5 DE ALTA CONCENTRACIÓN”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/044071.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de julio de 2018.

PRIORIDAD: US 62/537,741 27 de julio de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 1 de febrero de 2022, bajo el número NC2022/0001063, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de anticuerpos anti-C5, estables y altamente concentradas, las cuales permitan aumentar el cumplimiento del tiempo de la administración al proporcionar una alternativa fácil de administración en el hogar para pacientes con trastornos asociados al complemento.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una solución acuosa estable que comprende: (i) un anticuerpo anti-C5 a una concentración de 100 mg/ml, en donde el anticuerpo anti-C5 comprende una CDR1 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 19, una CDR2 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 18, una CDR3 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 3, una CDR1 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 4, una CDR2 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 5, una CDR3 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 6; y una región constante de la cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 13; 50 mM de tampón fosfato, 5 % de sacarosa y 25 mM de arginina o 50 mM de tampón fosfato, 5 % de sacarosa, 0.05 % de Polisorbato 80; y 25 mM de arginina.

3. Reivindicaciones estudiadas

Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 1 de febrero de 2022, bajo el número NC2022/0001063.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 11 a 18 no son claras ya que las expresiones: *"en donde la solución es estéril"* (reiv. 11), en donde el anticuerpo anti-C5 permanece al menos 97 % monomérico durante el almacenamiento a 2 °C a 8 °C durante al menos seis meses o un año según lo determinado por SEC-HPLC (reiv. 12 y 13), en donde menos del 3 %, 2% o 1% del anticuerpo anti-C5 en la solución se agrega según lo determinado por SEC-HPLC (reiv. 14, 15 y 16), en donde durante el almacenamiento a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante al menos seis meses, el anticuerpo anti-C5 retiene al menos el 90 % o el 95% de su actividad de unión a C5, en comparación con el anticuerpo anti-C5 antes del almacenamiento (reiv. 17 y 18), se refieren únicamente a resultados a alcanzar y no definen a la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado, así mismo no agregan características técnicas esenciales nuevas a las ya mencionadas en las reivindicaciones 1 a 10. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de julio de 2017, 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
D3	WO2017/123636	"Dosage and administration of anti-C5 antibodies for treatment"	20 de julio de 2017
D4	WO2011/104381	"Stable antibody containing compositions"	01 de septiembre de 2011

D3¹ proporcionan métodos para el tratamiento clínico de hemoglobinuria paroxística nocturna y (PNH) y el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) usando un anticuerpo anti - C5 o fragmento de unión al antígeno del mismo (Resumen).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/057963451/publication/WO2017123636A1?q=WO2017123636>

Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

D4² La invención se refiere a composiciones que contienen proteínas estables y de baja viscosidad (< 50 cP) para la administración subcutánea de dicha proteína estable (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0001063 del 1 de febrero de 2022) refiere a: *“Una solución acuosa estable que comprende: (a) un anticuerpo anti-C5 a una concentración de 100 mg/mL, 50 mM de tampón fosfato, 5 % de sacarosa y 25 mM de arginina; o (b) un anticuerpo anti-C5, 50 mM de tampón fosfato, 5 % de sacarosa, 0.05 % de Polisorbato 80; y 25 mM de arginina; en donde el anticuerpo anti-C5 comprende...”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Una solución acuosa estable que comprende:	Agua para inyección (pág. 53; líneas 4 a 6).	Composición que comprende:
(a) un anticuerpo anti-C5 a una concentración de 100 mg/mL	150 mg de ALXN1210 (concentración de 10 mg/mL) (pág. 53; líneas 4 a 6).	Un anticuerpo monoclonal anti-C5 (pág. 16, líneas 12 a 26) que puede ser eculizumab (pág. 11, línea 1) a una concentración de 100mg/mL (pág. 13, líneas 14 a 35)
50 mM de tampón fosfato	10 mM de sodio fosfato (pág. 53; líneas 4 a 6).	Buffer se encuentra en una concentración de 50mM (pág. 6, línea 16) y dicho buffer comprende fosfato (pág. 7, línea 19)
5 % de sacarosa	No menciona	150mM (5%) de sacarosa (pág. 13 líneas 14 a 35)
y 25 mM de arginina	No menciona	25mM de arginina (pág. 13 líneas 14 a 35)
en donde el anticuerpo anti-C5 comprende una CDR1 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 19, una CDR2 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 18, una CDR3 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 3, una CDR1 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 4, una CDR2 de la	Donde el anticuerpo ALN1210 es un anticuerpo anti - C5, donde el anticuerpo comprende secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en SEQ ID NO: 19, 18 y 3, respectivamente y secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se establece en SEQ ID NO: 4, 5 y 6, respectivamente y una región constante de cadena pesada como se establece en SEQ ID NO: 13	No menciona

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/042275836/publication/WO2011104381A2?q=WO2011104381>



Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 5, una CDR3 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 6; y una región constante de la cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 13.	(pág. 3, líneas 22 a 25, 28 y 29).	
---	------------------------------------	--

Comparación secuencias

Solicitud	D3
SEQ ID NO: 19 GHIFSNIWQ	SEQ ID NO: 19 GHIFSNIWQ (Pág. 125)
SEQ ID NO: 18 EILPGSGHTEYTENFKD	SEQ ID NO: 18 EILPGSGHTEYTENFKD (pág 125)
SEQ ID NO: 3 YFFGSSPNWYFDV	SEQ ID NO: 3 YFFGSSPNWYFDV (pág. 122)
SEQ ID NO: 4 GASENIYGALN	SEQ ID NO: 4 GASENIYGALN (pág. 123)
SEQ ID NO: 5 GATNLAD	SEQ ID NO: 5 GATNLAD (pág. 123)
SEQ ID NO: 6 QNVLNTPLT	SEQ ID NO: 6 QNVLNTPLT (pág. 123)
SEQ ID NO: 13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTC NVDHKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK	SEQ ID NO: 13 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTC NVDHKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSLGK (pág. 124).

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición que comprende un anticuerpo anti-C5, ALXN1210, 10mM sodio fosfato y 0,02% de polisorbato 80 (pág. 53; líneas 4 a 6) para el tratamiento clínico de la de hemoglobinuria paroxística nocturna y (PNH) y el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) (resumen).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D3, consiste en la presencia de 5% de sacarosa y 25mM de arginina.

El efecto que se logra al incluir 5% de sacarosa y 25mM de arginina es una composición más concentrada de anticuerpo, levemente opalescente, sin presencia de partículas o agregados y más estable a refrigeración.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición de ALXN1210 y buffer fosfato conocida en D3 con el fin de obtener una composición más concentrada y estable?

Sin embargo, el incluir 5% de sacarosa y 25mM de arginina para obtener una composición más concentrada y estable del anticuerpo ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a una composición que comprende un anticuerpo monoclonal anti-C5 (pág. 16, líneas 12 a 26) a una concentración de 100mg/mL, 150mM (5%) de sacarosa (pág. 13 líneas 14 a 35) y 25mM de arginina (pág. 13 líneas 14 a 35), las cuales han demostrado ser estables más de 24 meses a 5°C sin aumento del porcentaje de agregados (pág. 14,

Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

líneas 10 a 13), en algunas formulaciones el % de proteína agregada está entre el 0 y 0,1% a los 12 meses a 5°C (Tabla 2, págs. 20 -22).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir 5% de sacarosa y 25mM de arginina de las composiciones de D4 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D3 menciona que la composición puede comprender un anticuerpo anti -C5 que comprende además una región constante Fc humana variante que se une al receptor Fc neonatal humano (FcRn), en donde la región constante Fc CH3 humana variante comprende sustituciones Met-429-Leu y Asn-435-Ser en los residuos correspondientes a metionina 428 y asparagina 434 de una región constante de IgG Fc humana nativa, cada uno en la numeración de EU (pág. 4, líneas 4 a 7) o en donde el anticuerpo anti-C5 comprende una región variable de la cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 12 y una región variable de la cadena ligera representada en la SEQ ID NO: 8 (pág. 3, líneas 20 a 22).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 18 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 carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO2017/123636	1 a 18	Nivel inventivo
D4	WO2011/104381	1 a 18	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las reivindicaciones

El solicitante sostiene que *“aporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 20 reivindicaciones, en donde (...) se ha trasladado a las actuales reivindicaciones 1 y 20 de la antigua reivindicación 8 la expresión una región constante de la cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 13”* continua argumentando que *“se ha eliminado de la actúa reivindicación 9 el término ALXN1210 (...) todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados”*

El solicitante afirma que *“para la presente invención no es posible eliminar los términos al menos, menos del y no más de (...) en las actuales reivindicaciones 13-14 y 18-19 (antiguas 14-15 y 19-20) daría lugar a limitaciones indebidamente estrechas”* asimismo continua asegurando que *“Así, los resultados a alcanzar en las actuales reivindicaciones satisfacen los requisitos de la normatividad colombiana en patentes, pues se encuentran acompañando las características técnicas que de las reivindicaciones de las cuales dependen”* y concluye con *“Con base los puntos anteriores, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486”*.

Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

Al respecto esta Oficina se permite aclarar que, aunque se superaron la mayoría de las objeciones, de acuerdo al capítulo reivindicatorio modificado el 1 de febrero de 2022, bajo el N° NC2022/0001063, las reivindicaciones 11 a 18 no son claras, ya que solo se están caracterizando por resultados a alcanzar y no definen a la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado, así mismo no agregan características técnicas esenciales nuevas a las ya mencionadas en las reivindicaciones 1 a 10. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Argumentos respecto a D1, D2 y nivel inventivo

El solicitante sostiene que D1 no describe ninguna composición que comprenda el anticuerpo anti-C5 con una cadena pesada y ligera con los CDR específicos ni con la región constante de cadena pesada representada en SEQ ID NO: 13, asimismo, no comprende 50 mM de tampón de fosfato, 5% de sacarosa y no menciona la arginina. Continúa asegurando que, D2 no menciona ningún anticuerpo anti-C5 ya que solo desarrolla formulaciones para un anticuerpo anti-IgE y, por tanto, afirma que las sugerencias de D1 y D2 no conllevan a obtener la invención reivindicada de la solicitud, por lo que considera que la composición resultante si es inventiva.

Al respecto esta Oficina se permite aclarar que al solicitante le asiste la razón en cuanto a que los documentos D1 y D2 de acuerdo con las reivindicaciones modificadas en las cuales se definió el anticuerpo C5 tanto en la región variable como constante, sin embargo, de acuerdo con el presente examen de patentabilidad los documentos D3 y D4 le restan nivel inventivo a la solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001960		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/044071		27 de julio de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
27/07/2017				X					
Solicitante									
ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 20
Palabras clave utilizadas	Stable aqueous formulation, high concentration antibody anti C-5, eculizumab, ravulizumab, arginine, buffer phosphate, sucrose, stability, HMWP.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/395, C07K 16/18

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2016/0001999	20/09/2016	-	-	A
ISA/ Patentscope	US9556263	31/01/2017	-	-	A
	US20120230982	13/09/2012	-	-	A
ISA	WO2015134894	11/09/2015	-	-	A
	WO2016160756	06/10/2016	-	-	A
Espacenet	WO2016094834	16/06/2016	-	-	A
	EP2359834	20/09/2007	-	-	A
	WO2017/123636	20/07/2017	1 a 18	Resumen; pág. 3, líneas 20 a 25, 28 y 29, pág. 4, líneas 4 a 7; pág. 53; líneas 4 a 6; pág. 122 a 125.	Y
	WO2011/104381	01/09/2011	1 a 18	Resumen; pág. 6, línea 16; pág. 7, línea 19; pág. 11, línea 1; pág. 13 líneas 14 a 35; pág. 16, líneas 12 a 26; pág. 14, líneas 10 a 13; Tabla 2, págs. 20 -22	Y
Googlepatent	EP1610820	04/01/2006	-	-	A
	US9447176	20/09/2016	-	-	A
	US6355245	12/03/2012	-	-	A
	US9662395	30/05/2017			

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o

Oficio N° 5083 de 8 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001960

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (06/04/2022)	

