

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9239 de 23 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011648

Señores
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-IL-33”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/023795

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 20 de marzo de 2020.

PRIORIDAD: 21/03/2019, US, 62/821,661

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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de formulaciones farmacéuticas que comprendan anticuerpos anti-hIL-33 que sean los suficientemente estables y adecuadas para la administración a los pacientes.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende un anticuerpo hIL-33, acetato, clorhidrato de arginina sacarosa y polisorbato.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de abril de 2024 con radicado No. NC2024/0004743.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de marzo de 2019, 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
D1	WO 2018102597	“Methods of Treating Inflammatory Conditions”	7 junio 2018
D2	BioProcess International	“Rapid Formulation Development for Monoclonal Antibodies”	12 abril 2016

D1¹ divulga métodos para tratar enfermedades inflamatorias a través de anticuerpos antagonistas IL33 (resumen).

¹https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=1&ND=4&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20180607&CC=WO&NR=2018102597A1&KC=A1

Oficio N° 9239 de 23 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011648

D2² analiza los diferentes excipientes usados en anticuerpos comerciales.

4. 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.

4.1. 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 (NC2024/0004743 del 16 de abril de 2024) refiere a: “Una formulación farmacéutica (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una formulación farmacéutica líquida que comprende:	Composición farmacéutica (pár. 100 y 203-210)	Formulaciones (todo el documento)
(i) un anticuerpo humano que se une específicamente a la interleucina 33 humana (hIL-33) en una concentración de 1 mg/ml a 200 mg/ml, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10	El anticuerpo REGN-3500 (pár. 165)	Anticuerpo monoclonal
(ii) acetato de 5 mM a 15 mM;	Auxiliares farmacéuticamente aceptables (pár. 100 y 203-210)	Acetato (tabla 1)
(iii) clorhidrato de arginina de 60 mM a 80 mM		Arginina (tabla 1)
(iv) sacarosa de 3% p/v a 7% p/v;		Sacarosa (tabla 1)
(v) polisorbato 80 de 0,06% p/v a 0,1% p/v		Polisorbato 80 (tabla 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga composiciones que comprenden el anticuerpo REGN-3500 junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en la presencia de los auxiliares reclamados.

El efecto que se logra con la diferencia encontrada es la estabilización del anticuerpo

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las composiciones de D1 para proporcionar una composición estable?

²Kang et al, “Rapid Formulation Development for Monoclonal Antibodies”,
<http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/formulation/rapid-formulation-development-for-monoclonal-antibodies/>
Página 2 de 7



Oficio N° 9239 de 23 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011648

Sin embargo, el incluir buffer de acetato, sacarosa y polisorbato para estabilizar anticuerpos, ya está divulgado en D2 que se refiere a composiciones comerciales de anticuerpos monoclonales a pH entre 4.7 y 7.4. Igualmente, la persona versada en la materia sabe que los anticuerpos son proteínas estables y que presentan agregación si se formulan en altas concentraciones³

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir dichos excipientes del D2 en las composiciones de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

5. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2018102597	1 a 16	Nivel inventivo
D2	Rapid Formulation Development for Monoclonal Antibodies	1 a 16	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Como primera medida, modifica el capítulo reivindicatorio donde eliminan varias reivindicaciones, así como términos poco claros, concluyendo que la materia ahora reclamada supera las objeciones planteadas.

Efectivamente, gracias a las restricciones allegadas, se puede considerar que la materia reclamada cumple con lo establecido en el art. 30 de la Decisión 486.

En cuanto a la falta de nivel inventivo, responde que D1 no describe ninguna formulación específica del anticuerpo ni menciona concentraciones de excipientes.

Contrario a las afirmaciones del solicitante, el párrafo 100 de D1 es claro en enseñar composiciones que comprenden el anticuerpo IL-33 u otro, asimismo, a párrafo 165, se dice que el anticuerpo IL-33 es REGN3500, por lo que se entiende que la anterioridad citada sí enseña composiciones de REGN3500; de igual forma se infiere que se utilizan auxiliares convencionales y dispositivos autoinyectables que los contienen (pár. 207-210). En conclusión, sí hay indicaciones que formular el anticuerpo reclamado de forma muy similar al que se reivindica.

Respecto a D2, afirma que no hay composiciones específicas dentro de su contenido.

Si bien no hay concentraciones específicas, D2 hace una revisión de 37 formulaciones donde se identifican auxiliares de uso común como los iones acetato, clorhidrato, sacarosa y polisorbato; por lo que sería obvio incluirlos para formular el anticuerpo REGN3500 de D1, afectando su nivel inventivo.

³Wang et al, "Antibody Structure, Instability and Formulation", J. Pharm Sci, vol.96 no. 1, pag. 1-26



Oficio N° 9239 de 23 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011648

Adicionalmente, argumenta que cada anticuerpo es diferente y que, por lo tanto, no todos los excipientes son intercambiables.

Lo anterior no es del todo cierto, puesto que los auxiliares utilizados son los más usados, de acuerdo con la tabla 1 de D2, por lo que adecuar su cantidad es una labor rutinaria de una persona versada en la materia.

También dice que la combinación de enseñanzas de D1 con D2 no orientaría al técnico medio para llegar a la materia reclamada, teniendo en cuenta que D1 plantea un problema técnico muy diferente.

Lo anterior no es cierto, puesto que D1 ya enseñaba composiciones del anticuerpo REGN3500 con auxiliares usuales (enseñados en D2), incluso en forma de dispositivos autoinyectables, por lo que sería obvio adaptar sus cantidades para llegar a la materia reclamada, sobre todo a pH donde se espera una estabilización de la misma, que también se enseña en D2.

Igualmente, adjunta artículos (Daugherty y Wang) donde se apoya el nivel inventivo de la materia reclamada.

De la revisión de los artículos:

- Daugherty dice que en el proceso de pre-formulación de anticuerpos se emplean formulaciones no hemolíticas, isotónicas y ligeramente ácidas (tal como sucede en la invención) y a tabla se observan formulaciones de anticuerpos que contienen sacarosa, polisorbato a pH similares.
- Wang, a tabla 1, muestra excipientes usuales en formulaciones de anticuerpos, tales como polisorbato, sacarosa, acetato, un aminoácido y a pH que se encuentran dentro del alcance de la presente solicitud resaltando que valores débilmente ácidos son óptimos, concluyendo que es usual llegar a composiciones estables de alta concentración.

En conclusión, los artículos adjuntados por el solicitante apoyan el argumento de esta Oficina, en la medida que demuestran que formular composiciones líquidas estables de anticuerpos de alta concentración es una tarea usual del preformulador, ya que tiene que obtener composiciones ligeramente ácidas, junto con excipientes usuales (polisorbatos, iones acetato, aminoácidos y sacarosa), que son los que se encuentran dentro del alcance de la composición reclamada.

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,

Oficio N° 9239 de 23 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011648

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 9239 de 23 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011648

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0011648		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/023795		20 de marzo de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
23/03/2019				X					
Solicitante									
REGENERON 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	1-16
Palabras clave utilizadas	Antibody, formulation, stable, saccharose, polysorbate
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/395, C07K 16/24, A61K 47/00
	CPC:

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⁾
ISA EPO Patbase	WO2017062456	13/04/2017	1-16	Reiv y ejemplos	A
	WO2018102597	07/06/2018			Y
	US4997423	05/03/1991			A
	US5908686	01/06/1999			A
	US6286699	11/09/2001			A
	US2002142124	03/10/2002			A
	US2003205838	06/11/2003			A
	US2009041718	12/02/2009			A
	US2010260770	14/10/2010			A
	WO2014164959	09/10/2014			A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
⁽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° 9239 de 23 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011648

“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: (23/05/2024)	

