

PATENTE DE INVENCION QUÍMICA

Resolución de rechazo: artículo 35 de la Ley N° 19.039, carece de nivel inventivo.

Solicitud de patente

Solicitud N° 3654-2012.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL SUMINISTRO AL CNS DE ENZIMAS LISOSOMALES PARA EL TRATAMIENTO EFECTIVO DE ENFERMEDADES DE ALMACENAMIENTO LISOSOMAL. EN ALGUNAS MODALIDADES, LA PRESENTE INVENCION INCLUYE UNA FORMULACION ESTABLE PARA LA ADMINISTRACION INTRATECAL DIRECTA AL CNS QUE COMPRENDE UNA PROTEINA ARILSULFATASA A (ASA), SAL, Y UN TENSOACTIVO DE POLISORBATO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA. FORMULACION FARMACEUTICA ESTABLE PARA ADMINISTRACION INTRATECAL QUE COMPRENDE UNA PROTEINA ARILSULFATASA A (ASA), SAL Y UN TENSOACTIVO DE POLISORBATO Y/O UN AGENTE AMORTIGUADOR, Y QUE ADEMAS PUEDE CONTENER UN AGENTE ESTABILIZANTE; CONTENEDOR QUE COMPRENDE DICHA FORMULACION; USO PARA TRATAR LA ENFERMEDAD LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA (MLD).

Inapi rechaza por Falta de Nivel inventivo. TDPI confirma

Ausencia de datos experimentales

Sistemas de patentamiento Territoriales.

Registro en el extranjero no es vinculante

Con fecha veintiuno de diciembre del año dos mil doce, SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES, INC., presentó un requerimiento de patente referido a una terapia de reemplazo de la enzima (ERT). El solicitante señala que esta solicitud corresponde al esfuerzo científico de una estrategia terapéutica para corregir una deficiencia enzimática causante de una serie de enfermedades que afectan el sistema nervioso central (CNS), entre las que destaca la Leucodistrofia Metacromática, también conocida por las siglas LMC, padecimiento caracterizado por el déficit de la enzima Arilsulfatasa A y produce la acumulación de glucoesfingolípidos en la sustancia blanca del cerebro.

Se trata de una enfermedad que se hereda de padres a hijos provocada por una mutación en el código genético que se localiza en el cromosoma 22, que afectan al paciente con dificultad para caminar, falta de tono muscular (hipotonía), pérdida de los reflejos tendinosos y debilidad. Más adelante aparece epilepsia, mioclonias, atrofia óptica con pérdida de visión y parálisis en las cuatro extremidades (tetraparesia) y suele provocar la muerte antes de los 10 años de edad.

La literatura científica explica que no existe ningún tratamiento que permita curar la Leucodistrofia Metacromática, con todo, en la fecha de presentación de la solicitud de

patente se explica que diferentes procedimientos terapéuticos se encuentran en fase de investigación, como la terapia génica o la terapia de reemplazo enzimático.

En este contexto, la patente se refiere a una terapia de reemplazo de la enzima ERT, estrategia terapéutica para corregir la deficiencia enzimática causante de una serie de enfermedades que afectan el sistema nervioso central, entre ellas "LMC". En específico, entre otros aspectos la patente plantea un método para suministrar el agente terapéutico a nivel del cerebro.

En la memoria descriptiva el solicitante señala que, a pesar de los estudios realizados, existe un problema real relacionado con la forma eficaz de suministro del agente terapéutico al cerebro, más específicamente incorporarlo al sistema nervioso central para el tratamiento del almacenamiento lisosoma, que es lo que genera la deficiencia enzimática.

La forma de suministrar al paciente de la enzima de reemplazo es la administración "Intratecal", que corresponde a una inyección en el canal de la medula espinal. La invención proporcionaría un procedimiento efectivo y menos invasivo del agente terapéutico al sistema nervioso central. La solicitud considera que una enzima de reemplazo puede ser introducida directamente en el fluido cerebro espinal, a una alta concentración, de manera que la enzima se disemina efectiva y extensamente a través de varias superficies y penetra varias regiones a través del cerebro.

Analizado los antecedentes de la causa y luego de sendos informes periciales, por resolución definitiva de diecisiete de agosto del año dos mil diecisiete el Instituto Nacional de Propiedad Industrial, consideró que el problema objetivo a resolver es: "Cómo proveer una formulación que pueda servir en patologías donde se requiera ASA, sin importar la concentración de ella ni los excipientes y concentraciones de los mismos que contenga. Contexto en el cual se reconoce que las enseñanzas de los documentos D1, D6 y D2 permiten llegar a la misma solución objetiva realizada en el invento. En consideración a ello, se resolvió el rechazo definitivo de la solicitud por falta de nivel inventivo.

En contra de lo resuelto por INAPI, el solicitante presenta un recurso de apelación, señalando en líneas generales que los documentos **D1** (US 2009/0017005), **D2** (US 2009/0246187) o **D6** (US 2008/0003211, ni individualmente o en combinación, no provocan que la invención reclamada sea obvia debido a que ninguna de sus referencias enseña o sugiere la administración intratecal de una proteína Arilsulfatasa A en una concentración mayor a 10 mg/ml y menor a 10 mM de fosfato, como se requiere en las reivindicaciones presentadas por la solicitante.

El solicitante afirma que las características especiales de la presentación en relación al estado del arte más cercano estarían dadas por la alta concentración de proteína y baja concentración de fosfato usada en las formulaciones y que esta combinación logra resultados terapéuticos superiores inesperados como una penetración profunda de la enzima, reducción de sulfátida, sin efectos colaterales adversos ni respuestas inmunológicas severas.

Con estos antecedentes, luego de la vista de la causa el Tribunal de Propiedad Industrial estimó necesario oír la opinión de un perito en segunda instancia, designándose al efecto a doña Myriam Navarro Pérez, Bq, MSc.

La medida para mejor resolver requiere que la profesional se pronuncie sobre los siguientes aspectos:

1. Ilustrar al Tribunal sobre la invención que se busca proteger, considerando siempre el último pliego de reivindicaciones válidamente presentado en autos; Desde los antecedentes que existen en la Memoria descriptiva, determinar cuál era el problema técnico que se buscaba resolver.

2. Ilustrar al tribunal sobre cuáles son las características especiales –en el evento de tenerlas- que posee la invención presentada a patentamiento, respecto del estado del arte conocido, en particular en relación con D6, D2 y D1.

3. Si es efectivo que los documentos del arte previo, tal como lo manifiesta el solicitante, no sugieren ni anticipan la administración de la proteína ASA en una concentración como la reivindicada, con un aumento de la enzima y la reducción de los excipientes.

4. Determinar si la patente de invención logra efectos terapéuticos superiores, inesperados y sorprendentes, con una penetración profunda de la enzima, sin efectos colaterales adversos ni respuesta inmunológica severa.

5. Si, teniendo presente la conclusión de los puntos anteriores y el análisis de lo divulgado por los documentos del arte previo, la solicitud de invención requerida, posee nivel inventivo de acuerdo a la exigencia establecida por el artículo 35 de la Ley de Propiedad Industrial, explicando cómo y por qué llega a esa conclusión.

El perito emite su informe con fecha, dieciséis de marzo del año dos mil diecinueve emitió su informe, incorporando algunas definiciones técnicas destinadas a aclarar los antecedentes debatidos en la instancia. En especial se refiere a dos conceptos relevantes:

1.- **Leucodistrofia metacromática (MDL):** Es una patología ocasionada por la falta de una enzima que se ubica en lisosoma de las células, denominada Arilsulfatasa A (ASA). La ausencia de esta enzima, provoca la acumulación de los compuestos químicos llamados sulfátidos que dañan el sistema nervioso, los riñones, la vesícula biliar y otros órganos. En particular, estos compuestos causan deterioro a las vainas protectoras que rodean las neuronas.

2.- **Inyección intratecal (IT):** Se refiere a una inyección en el canal espinal (espacio intratecal que rodea la médula espinal) El suministro intratecal se refiere al “suministro” en el área lumbar (entre la tercera vértebra lumbar, la región L2-s1 de la columna vertebral).

La profesional señala que la solicitud hace referencia a una formulación estable que contiene la proteína Arilsulfatasa A, en una concentración igual o mayor que 10 mg/ml y una solución de fosfato menor a 10 mM; formulación compatible con la administración intratecal en pacientes que tienen la enfermedad MDL.

Respecto del pliego analizado, indica que corresponde a una re-escritura y limitación del pliego original, que acota la invención a una formulación estable que comprende una proteína Arilsulfatasa A, que corresponde al mismo pliego analizado por el resolutor de primera instancia, que no constituye una ampliación del contenido original y de los pliegos presentados con posterioridad.

El problema técnico, sería el mismo definido en INAPI, esto es proveer una formulación estable que pueda servir en patologías donde se requiera la enzima Arilsulfatasa A.

En relación con los documentos citados para el rechazo la profesional señala lo siguiente:

D1 (US 2009/0017005): Este documento describe un método de tratamiento de enfermedad de almacenamiento lisosomal que comprende proporcionar una composición farmacéutica que comprende una proteína defectuosa o faltante en la enfermedad de almacenamiento lisosomal, y la entrega de la composición farmacéutica en el líquido cefalorraquídeo del sujeto, lo que se puede lograr mediante inyección intratecal. Las composiciones farmacéuticas descritas pueden usarse para el tratamiento de cualquier enfermedad de almacenamiento lisosómico que manifieste un efecto en el tejido cerebral o meníngeo y requiere que el medicamento entre al cerebro o las meninges. Entre la lista de enfermedades se encuentra leucodistrofia metacromática (MDL).

D2 (US 2009/0246187): Este documento describe un método para concentrar una composición que contiene un polipéptido de interés y su uso en el tratamiento de enfermedades de mamíferos. La formulación apunta a una ruta de administración subcutánea. En este documento se indica que la enfermedad MDL puede ser tratada con la administración de una composición que contiene una proteína ASA (50-300 mg/ml) (cláusula 29). Además, señala que dentro de los factores que influyen en la solubilidad y/o estabilidad de la proteína, cuando esta es almacenada, se encuentra la concentración de sal, el pH y un surfactante polisorbato.

D6 (US 2008/0003211): Describe un método para la producción de una proteína ASA recombinante en células de mamífero, formulaciones que contienen dicha proteína y métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dicha formulación. En una realización específica de la invención, la enzima ASA se formula en una solución isotónica tal como 0,9% de NaCl y fosfato sódico 10-50 mM, a pH 6,5-8,0 o fosfato sódico, glicina, manitol o las sales de potasio correspondientes.

A continuación, la experta sostiene que la formulación estable reivindicada en la solicitud comprende una proteína Arilsulfatasa A en una concentración mayor o igual a 10 mg/ml y no más de 10 mM de fosfato como agente amortiguador de pH.

Respecto de lo afirmado por el solicitante en cuanto a que las características especiales de la solicitud estarían dadas por la alta concentración de proteína, baja concentración de fosfato y resultados terapéuticos inesperados como una penetración profunda de la enzima, reducción de sulfátida, sin efectos colaterales adversos ni respuestas inmunológicas severas; la profesional sostiene que los resultados experimentales, no muestran que la invención reivindicada logre dichos efectos terapéuticos superiores.

Al efecto señala: *“En las pruebas de pre formulación (ejemplo 1) se prueban 5 de las formulaciones para administración intratecal que contienen la proteína ASA (tabla 8), sólo 3 de ellas contienen fosfato como componente (soluciones 3, 4 y 5). Estas formulaciones son sometidas a pruebas de estabilidad térmica y memoria de pH. En base a los resultados de la etapa de pre-formulación, congelación-descongelación y agitación se sugieren que tres formulaciones (tabla 9) fueron adecuadas para el desarrollo adicional (pág 164, líneas 5-8)*

(tablas 10-26) y sometidas a estudios de estabilidad a largo plazo (tablas 27-29). Los estudios de estabilidad, realizados por hasta 11 meses a 2-8°C, sugieren que la calidad de rhASA se mantiene en las formulaciones de prototipo (pág 166, líneas 1-3). A continuación se indica que “En total, la calidad del producto de fármaco en las tres formulaciones candidatas se mantuvo después de 11 meses de almacenaje a 2-8°C.”

“En los estudios toxicológicos y de seguridad realizados en monos cinomólogos (Ejemplos 4 y 5) se describen las dosis de ASA administradas a los sujetos de prueba, pero no se especifica en qué vehículo se formuló la infusión intratecal y si este tenía o no fosfato. A mayor abundamiento en las pruebas de eficacia y biodistribución de una formulación IT en modelo de ratón hSAC69S/ASA (-/-), las dosis probadas fueron formuladas en un vehículo que no contiene fosfato.”

Para la profesional, los resultados sugieren, contrariamente a lo expuesto por el solicitante, que el fosfato, presente en la formulación, no es un requisito para la estabilidad, seguridad y penetrabilidad de la formulación.

TABLA 8: Amortiguadores seleccionados para Selección de Formulación Compatible IT

Número de formulación	Especies amortiguadoras	pH
1	154 mM de NaCl *	5.9
2	154 mM de NaCl **	7.0
3	5 mM de amortiguador de fosfato con 145 mM de NaCl	6.0
4	5 mM de amortiguador de fosfato con 145 mM de NaCl	7.0
5	1 mM de amortiguador de fosfato con 2 mM de CaCl ₂ y 137 mM de NaCl	7.0

TABLA 9 - Formulaciones para Estudios de Estabilidad a Largo Plazo

Formulación	La composición de formulación con 0.005% de polisorbato 20	Condiciones de estudio
A	154 mM de NaCl, pH 5.9	5°C, 25°C, 40°C, y línea base congelada a ≤-65°C
B	5mM de fosfato de sodio, 145mM de NaCl, pH 6.0	
C	154 mM de NaCl, pH 6.5	

Los datos experimentales, señala, no muestran que la administración de dosis iguales o superiores a 10 mg/ml y baja concentración de fosfato logre efectos terapéuticos superiores, en relación a la administración de formulaciones que contienen dosis inferiores a 10 mg/ml de ASA disuelta en vehículos que no contienen fosfato.

En conclusión, para la experta, el análisis de la solicitud no demuestra un aporte técnico superior al administrar dosis de ASA a concentraciones iguales o mayores a 10 mg/ml, ni que la presencia de fosfato a concentraciones iguales o menores a 10 mM sea un requisito para la estabilidad y penetrabilidad de la formulación reivindicada en la cláusula principal. Por lo tanto, continua: “A partir del sustento presentado en la solicitud se determina que la solución objetiva propuesta es una formulación que contenga ASA a una concentración mínima de 1,8 mg/ml y sin fosfato como excipiente”. Esta solución, puede ser derivable a partir del estado de la técnica más cercano D6 (US 2008/0003211), D2 (US 2009/0246187) y D1 (US 2009/0017005).

Dado lo anterior, coincidentemente con lo que señala INAPI, un experto en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D6, combinado por lo divulgado en D2 o D1, sumado a experimentación de rutina, le resultaría obvio arribar a la solución propuesta por la solicitud y obtener una formulación estable compatible con la administración intratecal que logre una penetración profunda de la enzima sin efectos colaterales adversos ni respuesta inmunológica severa, por lo que a juicio de la perito, la solicitud no cumple con el artículo 35 de la Ley 19.039 de Propiedad Industrial.

Luego de presentado el informe, por sentencia, de fecha veinticuatro de abril del año dos mil diecinueve, el TDPI resolvió confirmar lo resuelto por INAPI, estableciendo en el considerando tercero que los sentenciadores estaban contestes con lo señalado por el perito, pues de su análisis se desprendía que a un experto en el arte: *“a partir del conocimiento del documento D6, combinado por lo divulgado en D2 o D1, sumado a experimentación de rutina, le resultaría obvio arribar a la solución propuesta por la solicitud y obtener una formulación estable compatible con la administración intratecal, que logre una penetración profunda de la enzima, sin efectos colaterales adversos, ni respuesta inmunológica severa. En efecto, en el arte previo, concentraciones menores a 10 mg /ml, logran el efecto terapéutico deseado y sin efectos secundarios, por lo que la patente requerida no presenta efectos técnicos superiores a las formulaciones de D6, que señala que la concentración de proteína puede estar en un rango de 5-20 mg/ml. D2 asimismo anticipa que la enfermedad MDL, puede ser tratada con la administración de una composición que contiene una proteína ASA (50-300mg/ml), discutiéndose asimismo cuáles son los factores que afectan la estabilidad de una proteína, efectos ampliamente conocidos por un experto en la materia. D2 anticipa la administración de la proteína ASA en concentraciones mayores a 10 mg/ml y sugiere la utilización de concentraciones de fosfato menores a 10 Mm. Por otra parte, D1 describe un método de tratamiento de enfermedad de almacenamiento lisosomal, a través de la ruta de administración intratecal, para suplementar enzimas”*.

Además se agregó respecto a las alegaciones efectuadas por el abogado de la parte apelante durante la audiencia pericial, en el sentido que la invención fue patentada en diversos países tales como Australia, China, Estados Unidos entre otros, solo cabía tener presente que los sistemas de patentes son territoriales y que particularmente en países como Estados Unidos y los países mencionados, el análisis de fondo es muy laxo o no existe, con lo cual, el registro en un país del mundo no supone el registro en otro.

Por lo anterior se resolvió confirmar la sentencia de primer grado, que negó la solicitud de patente por falta de nivel inventivo.

En contra de la resolución de rechazo, no se interpuso recurso de casación.

ROL TDPI N° 2028-2017
JCGL-CIM-AAP

MAF/AMTV.-
30-07-2019