

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-2643

SUPERINTENDENCIA DE INDUS
DIVISION DE NUEVAS CREACIO
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-111104- -00007-0000

Fecha: 2013-04-17 14:53:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 29

Re: Expediente No. 10.111.104 ✓

Solicitud de patente a nombre de **BAXTER HEALTHCARE, S.A.**
BAXTER INTERNATIONAL, INC Y HALOZYME.

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de las sociedades **BAXTER HEALTHCARE, S.A. BAXTER INTERNATIONAL, INC Y HALOZYME** domiciliadas en Zurich Suiza, Illinois y San Diego, Estados Unidos, respectivamente, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 430 notificado por fijación en lista el 22 de enero de 2013, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 42 reivindicaciones que reemplazan las 33 reivindicaciones presentadas el 8 de octubre de 2010 y la base para las modificaciones a las reivindicaciones se indica a continuación.

Bases para las reivindicaciones modificadas

La Reivindicación 1 se modifica para claridad al citar las concentraciones de los componentes en la combinación y sus proporciones, y para suprimir las

P-2643

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

limitaciones funcionales relacionadas con las etapas de administración de conformidad con la práctica de patentes en Colombia. La base para esta modificación se puede encontrar en las reivindicaciones previas, la 13 (ahora cancelada), la reivindicación 20, y la reivindicación 21 (ahora cancelada). La Reivindicación 1 está modificada además para citar que la cantidad de hialuronidasa está en una relación de 10-500 unidades (U) de hialuronidasa por gramo (g) de la IG. Las bases para esta modificación se pueden encontrar en la especificación presentada originalmente, por ejemplo, en la página 122 y 123 de la memoria descriptiva, que establece:

“Típicamente, una dosis terapéuticamente eficaz está en, o alrededor de 500 unidades a 100.000 unidades de una hialuronidasa soluble... En algunos ejemplos, las dosificaciones se pueden proporcionar como una relación de IG administrada. Por ejemplo, la hialuronidasa se puede administrar en 10 U/gramo a 500 U/g o más de IG...”

La Reivindicación 8 se modifica en el presente documento para citar la identidad de la secuencia de los polipéptidos reivindicados. Las bases para esta modificación se pueden encontrar en la especificación como fue presentada, por ejemplo, en la página 25, renglones 2-5, que cita:

*“Otras variantes pueden tener 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, **95%**, 96%, 97%, 98%, 99% o más de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-9 y 47-48 a la vez que conservan una actividad de la hialuronidasa y son solubles.”*

La Reivindicación 25 (renumerada como la reivindicación 15) se modifica para ser dependiente de la reivindicación 14. Las bases para esta modificación se pueden encontrar en la especificación presentada originalmente, por ejemplo, en la página 127, renglones 14 a 27, que establece:

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

“Por ejemplo, una formulación líquida al 10% IG (100 mg/ml) para las indicaciones descritas en el presente documento se pueden administrar en un volumen de 50 ml a 700 ml para lograr una dosificación de 0,5 g a 70 g de IG.”

La Reivindicación 33 (renumerada como reivindicación 22) se modificó mediante la incorporación de las limitaciones de la reivindicación 1. **Las nuevas reivindicaciones 23-42** se agregan mediante la incorporación de la limitación de las reivindicaciones 2-21, de la que dependía la antigua reivindicación 33 (renumerada como la reivindicación 22). Las bases para esta modificación se pueden encontrar en la reivindicación 33 pendiente previamente, y en la especificación en la página 165, renglones 6 a 10, y en particular los renglones 6-8, que establece: *"Las composiciones de inmunoglobulina y una hialuronidasa soluble, suministradas juntas o separadamente, también se pueden proporcionar como kits."*

Todas las demás reivindicaciones se diseñan para conformar las reivindicaciones para las modificaciones anteriores, y/o para hacer frente a los rechazos sobre claridad y errores obvios menores. Si hay inconsistencias obvias o errores menores tipográficos en las reivindicaciones que siguen, por favor corrijalas según sea necesario.

En cuanto a estas modificaciones, atentamente nos permitimos manifestar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico. No se presenta tasa adicional por reivindicaciones dado que el capítulo reivindicatorio originalmente presentado tenía 71 cláusulas por las cuales se pagó tasa adicional, luego se presentaron solo 33 y ahora se están agregando 20 nuevas cláusulas (nueva reivindicación 23 a 42) por lo tanto serían en total 53 reivindicaciones que no exceden aún las 71 cláusulas por las cuales se pagó tasa adicional en un comienzo.

2. Claridad

En relación con la memoria descriptiva, nos permitimos decir que sí existe sustento para las composiciones en combinación entendidas como una única composición farmacéutica. De hecho, como se manifestó anteriormente, en la descripción en la página 165, renglones 6 a 10, y en particular los renglones 6-8, que establece: "*Las composiciones de inmunoglobulina y una hialuronidasa soluble, suministradas juntas o separadamente, también se pueden proporcionar como kits.*"

En relación con las antiguas reivindicaciones, el señor examinador indica que las reivindicaciones 1-32 no están dirigidas a la materia objeto patentable porque están dirigidas a una combinación de composiciones que se administran secuencialmente.

Sobre este particular, nos permitimos decir que en su versión modificada, las reivindicaciones se refieren a combinaciones de composiciones que contienen una cantidad específica de una inmunoglobulina (IG) y una cantidad específica de una hialuronidasa soluble, donde se proporciona la hialuronidasa soluble como una proporción de la IG (*e.g.* relación de hialuronidasa soluble a IG de entre 10 unidades/g a 500 unidades/g). Según se modificaron, las reivindicaciones no citan ninguna etapa relacionada con la administración de las composiciones, y por lo tanto no se dirigen a métodos de tratamientos. Dado que las reivindicaciones en su versión modificada citan las cantidades particulares de cada componente, y sus proporciones, consideramos que las reivindicaciones deben ser permitidas. Por lo tanto, el solicitante respetuosamente pide que se retiren estas objeciones.

De otra parte, el Examinador indica que en el caso de reivindicar una composición con la secuencia mencionada en la reivindicación 8, la secuencia se

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

debe definir precisamente y se deben suprimir las definiciones de las variantes de ésta puesto que son indeterminadas y no se probaron.

En relación con tales argumentos, respetuosamente nos permitimos decir que las reivindicaciones se modifican en el presente documento para citar que las secuencias reivindicadas citan al menos 95% de identidad de secuencia con los polipéptidos solubles hialuronidasa establecidas en SEQ ID NOS: 4-9. Los polipéptidos reivindicados corresponden a polipéptidos C-terminalmente truncados de longitud completa PH20 humana establecidos en SEQ ID NO: 1, y específicamente corresponden a los residuos de aminoácidos 36 a 482 (SEQ ID NO: 4), 36-481 (SEQ ID NO: 5), 36-480 (SEQ ID NO: 6), 36-479 (SEQ ID NO: 7), 36-478 (SEQ ID NO: 8) y 36 a 477 (SEQ ID NO: 9). Esto representa sólo un 5% de cambio en la secuencia, que es una diferencia de sólo alrededor de 23 aminoácidos en los polipéptidos más largos como el reivindicado (*e.g.* SEQ ID NO: 4 que tiene 447 aminoácidos de longitud).

Así las cosas, el solicitante desea indicar que en vista de la descripción realizada en la memoria descriptiva, y el conocimiento del versado en el arte, los versados en el arte pueden fácilmente reemplazar 23 aminoácidos o incluir o quitar unos pocos residuos.

Aunado a lo anterior, de manera respetuosa nos permitimos indicar que el solicitante no es el primero en inventar hialuronidasas solubles como se reivindica. Las hialuronidasas PH20 reivindicadas son conocidas en el arte (ver, *e.g.* solicitud de patente publicada U.S. N^os US20040268425, US20050260186 y US20060104968, que describen en detalle hialuronidasas PH20, incluyendo hialuronidasas PH20 solubles, y las características estructurales de las mismas).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Por ejemplo, la Publicación de Patente de U.S. N°. US20040268425 describe en detalle, incluyendo en los Ejemplos, ejemplos de truncamientos C-terminales que muestran solubilidad y actividad, e identifica que los polipéptidos truncados a partir de aproximadamente el aminoácido 467 hasta el aminoácido 483, cuando se expresa, muestran actividad de hialuronidasa en el sobrenadante de las células expresadas (ver. *e.g.* Ejemplo 4 y Tabla 4 en el mismo). Además, también numerosas referencias en el arte describen las características estructurales y funcionales de hialuronidasas PH20 (ver. *e.g.* Arming *et al.* Eur J Biochem., 1 de agosto 1997, 247 (3):810-4).

También, a pesar del hecho que las variantes de especies muestran más del 10-50% de variación, tales variantes de especies muestran actividad hialuronidasa en los humanos. Por ejemplo, Wydase ® (una proteína bovina PH20) y HYDASE™ (una proteína ovina PH20) se han aprobado para uso en seres humanos. Así, con base en el hecho de que variantes de especie ovina y bovina de longitud completa PH20 conservan la actividad hialuronidasa en los seres humanos, a pesar de que presenta menos de 60% de identidad de secuencia con la PH20 humana, se puede utilizar la alineación entre especies para identificar los residuos que se deben o no se deben cambiar. Con base en esto, es prácticamente 100% seguro que uno puede preparar variantes con sólo 95% de diferencia en los aminoácidos y retener la actividad catalítica sobre la secreción y la expresión.

Además, la memoria descriptiva presenta en detalle tales polipéptidos, incluyendo sus características estructurales y funcionales por ser una hialuronidasa soluble. La descripción incluye una sección completa que comienza en la página 67, renglón 21 a la página 79, renglón 19 titulada "Hialuronidasa Soluble" y establece que las hialuronidasas solubles incluyen PH20 humana que está hecha para que sea soluble "por truncamiento de y remoción de toda o una parte del anclaje GPI en el extremo C-terminal" y "siempre que la hialuronidasa sea soluble y retenga la

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

actividad de hialuronidasa". La especificación describe que la PH20 humana contiene un glicosilfosfatidil inositol (GPI) de anclaje y proporciona la secuencia de la misma, incluyendo los residuos que corresponden a los anclajes GPI (ver, *e.g.* en la página 73 y 74). La especificación también describe que la solubilidad se puede evaluar por el reparto en la fase acuosa de una solución de Triton X-114 (ver. *e.g.* en la página 22 y 23).

La memoria descriptiva también muestra que esa PH20 humana expuesta en la SEC ID N^o: 1 muestra actividad de hialuronidasa a pH neutro (ver. *e.g.*, en la página 78, renglón 12-15). La memoria descriptiva muestra que los residuos de aminoácido 36-464 de la SEC ID NO: 1 son los residuos mínimos requeridos para la actividad de la hialuronidasa (ver. *e.g.* en la página 77, renglones 10-20). La especificación describe además que la glicosilación es necesaria para la actividad de hialuronidasa PH20 humana, e identifica los residuos de N82, N166, N325, N254, N368, N393 y N490 de la SEQ ID NO: 1 son sitios de glicosilación N-enlazados (ver. *e.g.* en la página 77 renglones 10-11). Por lo tanto, el versado en el arte mediante la divulgación, sabría que por lo menos uno o más de tales residuos de asparagina (N) se requieren para la actividad de los polipéptidos reivindicados. La especificación también identifica los residuos de cisteína C60, C351, C224 y C238 que forman enlaces disulfuro para formar el núcleo de dominio de la hialuronidasa (ver. *e.g.* en la página 77, renglones 10-20).

La especificación describe que los ejemplos de polipéptidos solubles son truncamientos de la PH20 humana expuesta en la SEC ID NO: 1 que carecen del ancla GPI, y en particular los polipéptidos maduros solubles que contienen aminoácidos que terminan en las posiciones de aminoácidos 477 a 483, tal como cualquier conjunto expuesto en cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-9 o variantes alélicas o las especies u otras variantes de éstas (ver. *e.g.* en la página 78, renglones 15-20). La especificación describe que otras variantes incluyen cualquiera que

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

muestre al menos 95% de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-9, y sean solubles y muestren actividad de hialuronidasa (ver. *e.g.* en la página 22 y 23). Con base en la descripción de la especificación, y el conocimiento de un versado en el arte, un versado en el arte sabrá que residuos son necesarios para la actividad y no se deben variar. En consecuencia, una persona que tenga experiencia ordinaria en el arte puede reconocer fácilmente las variantes de péptidos como la reivindicada que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-9. Por lo tanto, la reivindicación 8 es clara.

Respecto a las reivindicaciones las antiguas reivindicaciones 16, 20, 30 a 32, el Examinador indica que la concentración o volumen de las soluciones como se reivindicaron tienen rangos muy amplios, y que tales rangos son inconsistentes con la materia objeto descrita en la especificación.

Esa objeción es discutible con respecto a las reivindicaciones 30 y 31, las cuales se cancelan en este documento. En lo que respecta a las demás reivindicaciones rechazadas, según se modificaron, las reivindicaciones citan un rango específico de las concentraciones y volúmenes. Tales intervalos o cantidades se describen en la especificación y por lo tanto son consistentes con la materia objeto divulgada en la descripción.

Por ejemplo, la reivindicación 16 se modifica para citar que la IG en la composición es, o está cerca de 20 a 30 gramos. La especificación describe en la páginas 127-128) que una dosis completa de IG de una composición puede ser 20-30 gramos.

En su versión modificada, la reivindicación 20 cita que la hialuronidasa en la composición es de 500 unidades a 50.000 unidades. La especificación describe en

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

la página 12, renglones 1-14 en los ejemplos de combinaciones que contienen una composición de IG y una composición de hialuronidasa soluble, la hialuronidasa puede estar en una cantidad de 500 unidades a 50.000 unidades.

En su versión modificada, la reivindicación 32 (renumerada como la reivindicación 21) cita que la concentración de IG es 100 mg/ml y la concentración de hialuronidasa soluble en la segunda composición es 150 U/ml a 1500 U/ml. La especificación describe en la página 94, renglones 6-12 que el líquido Gammagard (GGL) es una formulación al 10% de IG que contiene una concentración de 100 mg/ml de proteína IG. Además, el Ejemplo 1 al comienzo de la especificación en la página 166 describe una combinación de composiciones de una formulación líquida Gammagard 10% y una hialuronidasa soluble que tiene una concentración de 150 U/ml o 1500 U/ml. Por lo tanto, la materia objeto como se reivindica se describe en la especificación.

De otra parte, volviendo sobre la reivindicación 1, el Examinador indica que con el propósito de reivindicar una composición, se deben definir los elementos específicos que forman la misma y sus proporciones.

El Solicitante respetuosamente sostiene que en su versión modificada, las reivindicaciones citan la proporción de IG a la hialuronidasa soluble como una relación. Por ejemplo, la reivindicación 1 se modifica para citar que la hialuronidasa soluble se formula en una cantidad que está en una relación de 10 unidades de hialuronidasa/gramo de IG (U/g de IG) a 500 U/g de IG. Por lo tanto, el solicitante pide respetuosamente sea retirada esta objeción.

3. Nivel inventivo

El Examinador indica que las reivindicaciones 1-32 carecen de nivel inventivo a la vista de la referencia D1 (Melamed *et al* The Journal of Allergy and Clinical

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Immunology, 12:. Supplement 1: S83) y la referencia D2 (publicado en la Solicitud Internacional PCT N° WO2006/091871). En particular, el Examinador indica que D1 enseña la administración combinada de la inmunoglobulina (IG) con hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), y enseña una administración de más de 400 mg/kg de inmunoglobulina (25,5 a **61,2 g/paciente**) con una dosis eficaz de rHuPH20 de 50 U/g de inmunoglobulina.

El Examinador indica que la diferencia entre la materia objeto reivindicada y D1 es que la aplicación indica que la composición IG se formula en una dosis para administración única, mientras que D1 indica pruebas semanales de aplicación. Por lo tanto, el Examinador indica que el problema técnico objeto es proporcionar una forma mensual de la composición IG y de la hialuronidasa. El Examinador indica que esta solución se enseña en D1. Además, el Examinador indica que la referencia D2 enseña la producción de PH20 humana soluble y también describe la inyección subcutánea simultánea de hialuronidasa y una IgG biotinilada para aumentar la farmacocinética de la IgG. Por lo tanto, el Examinador concluye que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo.

El Examinador indica además que D2 enseña que las formas truncadas de 1-447 o menos no son activos, y por lo tanto las secuencias SEQ ID NOS: 4-9 de la presente solicitud que se designan 1-442 a 1-447 no resolverían el problema técnico, ya que son inactivas. En este sentido, el solicitante sostiene respetuosamente que el Examinador está equivocado. Las **SEQ ID NOS: 4-9 son las mismas hialuronidasas solubles divulgadas en D2 que se señalan por ser solubles y neutrales activas (ver el Ejemplo 4 en D2 y la Tabla en el)**. Como se indicó anteriormente, SEQ ID NO: 4 corresponde a los residuos 36-482 de PH20 de longitud completa (e.g., expuesta en la SEC ID NO: 1), SEQ ID NO: 5 corresponde a los residuos 36-481 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 6 corresponde a los residuos 36-480 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 7

corresponde a los residuos 36-479 de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 8 corresponde a los residuos 36-478 de la SEC ID NO: 1 y SEQ ID NO: 9 corresponde a los residuos 36-477 de SEQ ID NO: 1. Por lo tanto, son los mismos polipéptidos hialuronidasa tal como se describe en D2, y conocidos en el arte por ser hialuronidasas solubles activas. Esto es aún más evidente a partir de los ejemplos de la especificación, que evidencian combinaciones que contienen un rHuPH20 generado por la expresión de ácido nucleico que codifica los residuos de aminoácido establecidos en SEQ ID NO: 4 que tiene un residuo de aminoácido C-terminal que corresponde al aminoácido de la posición 482 de la hialuronidasa PH20 humana expuesta en la SEC ID NO: 1.

Con respecto a la objeción por carencia de nivel inventivo a la vista de las referencias D1 y D2, el Solicitante respetuosamente pide la reconsideración de este rechazo a la vista de las modificaciones de la reivindicación en este documento y los argumentos más adelante.

Las reivindicaciones rechazadas

La Reivindicación 1 modificada cita una combinación que contiene una inmunoglobulina (IG) y una hialuronidasa soluble, en la que la hialuronidasa soluble **aumenta la biodisponibilidad de la IG**. Por ejemplo, la reivindicación 1 cita:

Una combinación de composiciones, que comprende:

Una primera composición que comprende IG formulada para la administración subcutánea de dosis única en una concentración de proteína de la IG en la composición que es menos de 16% p/v IG; y

Una segunda composición que comprende una hialuronidasa soluble, en la que:

la hialuronidasa está en una cantidad para efectuar un aumento de la biodisponibilidad de la IG;

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

la hialuronidasa está en una cantidad entre o entre aproximadamente 500 unidades a 100.000 unidades; y

la hialuronidasa está formulada en una cantidad que es una relación de 10 unidades de hialuronidasa/gramo de IG (U/g de IG) a 500 U/g de IG.

Enseñanzas de las referencias citadas

1. D1 (Melamed *et al* (febrero de 2008) J Allerg. Y Clin. Immunol., 121:S83)

D1 enseña la infusión subcutánea en pacientes inmunodeficientes con cantidades variables de una hialuronidasa designada rHuPH20 y con varias dosis del Líquido Gammagard de inmunoglobulina 10% (GGL) para permitir un volumen suficiente para ser infundido con el fin de administrar una cantidad de IG en un solo sitio similar a la cantidad administrada por vía intravenosa. La referencia D1 enseña que la rHuPH20 y la hialuronidasa se administran como una sola composición. Por ejemplo, D1 establece:

Once pacientes inmunodeficientes fueron infundidos **con** cantidades variables de rHuPH10 **con** uno, dos, tres y luego cuatro dosis por semana de GGL [Líquido Gammagard 10% IG].

D1 también enseña que el uso de los agentes administrados es para lograr la infusión de la IG en un solo sitio a tasas equivalentes a las infusiones intravenosas. Por lo tanto, la hialuronidasa se administra **para el uso de aumentar el volumen de la formulación IG** que puede administrarse de modo que una tasa deseada de IG puede ser infundida en un sitio de dosis única para conseguir una dosis única mensual, evitando de este modo la infusión en múltiples sitios semanalmente. Por lo tanto, D1 describe la factibilidad de administrar altas cantidades de volumen de IG de 255 ml a 612 ml en presencia

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

de hialuronidasa de modo que una sola dosis mensual de IG se puede administrar en un solo sitio por vía subcutánea. Por ejemplo, D1 establece:

Este estudio piloto determina la cantidad de enzima [rHuPH20 hialuronidasa] necesaria para permitir una dosis mensual de líquido Gammagard 10% (GGL, Baxter Bioscience) para ser infundido en un solo sitio a tasas equivalentes a infusiones iv.

En este sentido, nos permitimos decir que no hay enseñanza o sugerencia en D1 que la infusión de estas cantidades de alto volumen, y en las tasas descritas de 120 a 300 ml/hr, alcanza suficiente biodisponibilidad de la IG ni hay sugerencia en relación con la proporción y cantidades de cada uno a administrar para alcanzar la biodisponibilidad. Por lo tanto, D1 está limitado a enseñanzas respecto a las cantidades de hialuronidasa que permiten una tasa y una cantidad de infusión de IG de tal manera que la misma dosis mensual se pueda administrar en un solo sitio por vía subcutánea. En contraste, las reivindicaciones actuales se dirigen a las combinaciones que contienen una cantidad de hialuronidasa para "efectuar una biodisponibilidad incrementada de la IG". No hay ninguna enseñanza o sugerencia en D1 de cualquier cantidad de IG para efectuar un aumento de la biodisponibilidad de IG.

D2 (Solicitud PCT N°. WO2006/091871 Internacional Publicada)

En relación con este documento, nos permitimos manifestar que D2 enseña que diversos agentes farmacológicos se pueden co-administrar y/o co-formular con hialuronidasa soluble, incluyendo en particular las formas truncadas de la misma. Por ejemplo, D2 enseña que una hialuronidasa soluble se puede co-formular o co-administrar con inmunoglobulina (ver. *e.g.* en el párrafo [0446]). El Ejemplo 19 de D2 enseña en particular co-formulaciones de una inmunoglobulina y la hialuronidasa y enseña los perfiles farmacocinéticos de suero de un anticuerpo

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

biotinilado co-formulado con una hialuronidasa soluble después de la co-inyección subcutánea. El Ejemplo 19 en el mismo establece que "los ratones fueron inyectados por vía subcutánea con 20 μ L de solución de 0,5 mg/ml de IgG biotinilado de ratón **mezclado** con 20 μ L de solución salina o con 20 μ L de SHASEGP que contiene 4 unidades de actividad" [énfasis añadido].

Calculando las enseñanzas de D2 en unidades de hialuronidasa/gramo de IgG en la formulación como se reivindica, el Ejemplo 19 enseña que la co-formulación contiene **400.000 unidades de hialuronidasa/g de IgG**. Por lo tanto, D2 enseña que las co-formulaciones de una inmunoglobulina y hialuronidasa que contienen 400.000 unidades de hialuronidasa/gramo de IgG aumentan los perfiles farmacocinéticos en suero de un anticuerpo biotinilado tras co-inyección subcutánea dos horas después de la administración sin aumentar sustancialmente los niveles séricos en 51 horas. Mientras que D2 enseña que el nivel en suero de IgG se incrementa, D2 enseña que, para alcanzar este nivel en suero mayor, se administran **400.000 unidades de hialuronidasa/gramo de IgG**. Esto es 800-veces a 40.000 veces mayor que la relación como se reivindica actualmente. No hay enseñanza o sugerencia en D2 que una relación de hialuronidasa a IgG (o de IG como se reivindica actualmente) tan baja como 10 U/g a 500 U/g sea suficiente para alcanzar una biodisponibilidad aumentada de la inmunoglobulina.

Diferencias entre las reivindicaciones actuales y las enseñanzas de las referencias citadas

Las reivindicaciones actuales difieren de las enseñanzas de las referencias citadas porque las reivindicaciones se refieren a una combinación que contiene una cantidad particular de hialuronidasa para efectuar un aumento en la biodisponibilidad de IG y cita una relación particular y cantidades. Por lo tanto, el problema técnico resuelto por las reivindicaciones actuales es el problema de la

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

biodisponibilidad de la administración subcutánea de IG. Las reivindicaciones actuales proporcionan una combinación de composiciones que logran una suficiente biodisponibilidad de la administración subcutánea de IG. Este problema se resuelve mediante el uso de una hialuronidasa soluble formulada separadamente de la IG en una cantidad que está en una relación de 10-500 unidades (U) hialuronidasa por gramo (g) de la IG.

D1 no enseña o sugiere el problema, y por lo tanto no puede enseñar o sugerir la solución al problema. D1 se refiere a un problema completamente diferente, i.e., el problema de la administración de grandes volúmenes de IG de hasta 612 ml en un único sitio subcutáneo para infundir hasta 61,2 gramos de IG subcutáneamente sin la necesidad de inyecciones semanales en varios sitios. Mientras que D1 enseña que varios sitios de inyección es un problema para la administración por vía subcutánea IG, no hay ninguna enseñanza de que hay algún problema en la consecución de suficiente biodisponibilidad de la administración subcutánea de IG. Esto está en contraste con las enseñanzas de la presente solicitud, la cual enseña que, en el momento de presentación de la presente solicitud, había problemas con la administración subcutánea de IG tal que fueron necesarias dosis más altas de IG para lograr una suficiente biodisponibilidad de IG para el efecto terapéutico. Por ejemplo, la especificación en la página 28, renglones 10-20 establece:

La biodisponibilidad de la inmunoglobulina administrada por vía subcutánea generalmente es menor que la infundida vía intravenosa. La Inmunoglobulina está inmediatamente disponible en la sangre, y lentamente se equilibra con la del compartimento extravascular durante 3 a 5 días (Schiff *et al.* (1986) J. Clin. Immunol., 6:256-64). La Inmunoglobulina administrada por vía subcutánea se absorbe lentamente desde el espacio subcutáneo a la sangre y al mismo tiempo se equilibra con el compartimento extravascular, no hay pico de alta IV. La

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

biodisponibilidad no se ha estudiado ampliamente, pero en un ensayo reciente de la preparación ZLB-Behring (i.e., Vivaglobin®), se determinó midiendo el área bajo la curva (AUC) que sólo 67% de la inmunoglobulina se absorbe y, por tanto, la dosis recomendada era 137% de la dosis IV (Ochs *et al.* (2006) J Clin. Immunol., 26:265-273).

y en la página 78, renglones 21-25 establece lo siguiente:

La administración Subcutánea (SQ) de inmunoglobulina (IG) resulta en una biodisponibilidad reducida comparación con administración intravenosa (IV). Un estudio reporta el 63% de biodisponibilidad comparada con la administración IV, por lo que se requiere una dosis SQ de 137% de la dosis IV a ser usada para alcanzar una biodisponibilidad equivalente, i.e., el área bajo la curva de tiempo-concentración (AUC) (Ochs *et al.* (2006) J Clin. Immunol., 26:265-273).

En ausencia de una enseñanza o sugerencia en D1 del problema actual para aumentar la biodisponibilidad de IG, las reivindicaciones actuales, no pueden ser obvias a la vista de D1. En particular, mientras que D1 resuelve su propio problema de la administración de cantidades de alto volumen de IG en un solo sitio, D1 no proporciona enseñanza de que la administración de tales volúmenes altos de IG en tasas que necesitarían infusiones durante horas alcanzarían suficiente biodisponibilidad de la IG para el tratamiento de una enfermedad o condición que se puede tratar con IG. No hay enseñanza en D1 de que la misma cantidad de hialuronidasa que a esas tasas de infusión aumentadas (o cualquier cantidad) sea suficiente para efectuar el aumento de la biodisponibilidad de IG. En particular, no hay ninguna enseñanza o sugerencia en D1 de una combinación que incluye una hialuronidasa soluble en una cantidad que está en una relación de 10-500 unidades (U) de hialuronidasa por gramo (g) de la IG, ni de que los resultados alcanzados por la misma aumenten la biodisponibilidad de la IG administrada.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Además, las enseñanzas de D2 no curan las deficiencias de las enseñanzas de D1. Con base en las enseñanzas en D2, un experto en el arte no habría esperado que los resultados de una combinación que contiene una hialuronidasa soluble en una cantidad en una relación de IG *tan baja como* la reivindicada actualmente (10 unidades de hialuronidasa/gramo de IG a 500 unidades de hialuronidasa/gramo de IG) fueran suficientes para aumentar la biodisponibilidad de la IG. Como se establece anteriormente, D2 enseña la administración subcutánea de una composición que contiene una hialuronidasa y una IgG, y enseña que la hialuronidasa administrada aumenta el perfil farmacocinético de la IG (ver, e.g., el Ejemplo 19 en el mismo). Como se enseña en D2, la cantidad de hialuronidasa administrada como una relación de la IgG, sin embargo, es varios órdenes de magnitud mayor que la reivindicada actualmente. Por ejemplo, D2 enseña en el párrafo [0776]:

Se anestesiaron ratones hembras Balb/c con una mezcla de ketamina/xilazina. Los ratones se inyectaron por vía subcutánea con 20µl de solución 0,5 mg/ml de IgG de biotinilada de ratón mezclada con 20µl de bien sea solución salina o 20µl de sHASEGP que contiene 4 Unidades de actividad.

Calculando las enseñanzas de D2 como una relación de la hialuronidasa a la IgG, D2 enseña que la co-formulación contiene **400.000 unidades de hialuronidasa/g de IgG**. Esto es 800-veces a 40.000 veces más alta que la relación reivindicada actualmente, la cual cita que la relación de hialuronidasa a IG necesaria para aumentar la biodisponibilidad de la IG es de 10 unidades a 500 unidades de hialuronidasa por gramo de IG.

Así, una persona versada en el arte no habría esperado que la cantidad de hialuronidasa soluble como se enseña en D1 fuera suficiente para aumentar la biodisponibilidad de IG a la vista de las enseñanzas de D2. No hay enseñanza o

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

sugerencia en las referencias citadas D1 o D2, individualmente o en combinación, que hubieran conducido a una persona versada en arte a emplear cantidades con relaciones significativamente más bajas de 10 unidades a 500 unidades de hialuronidasa por gramo de IG, ni esperar que tales cantidades de dosificación más baja alcanzaran los resultados como los reivindicados actualmente de aumentar la biodisponibilidad de IG como se reivindica actualmente. Por lo tanto, las reivindicaciones actuales no carecen de nivel inventivo a la vista de las referencias D1 o D2, individualmente o en combinación.

Resultados obtenidos por la materia objeto reivindicada actualmente

La presente solicitud enseña que una hialuronidasa en una relación especificada (unidades de hialuronidasa por gramo IG) alcanza un aumento de la biodisponibilidad de administración subcutánea de IG. Ejemplo 1 a partir de la página 78 se describe la evaluación farmacocinética de los pacientes que recibieron 27 a 61 gramos de IG (GGL, líquido Gamma Gard™) en un único sitio en la presencia de hialuronidasa en 50 unidades de hialuronidasa por gramo de la IG (50 U/g de IG). La evaluación farmacocinética de los pacientes que recibieron 50 U/g de IG mostró que todos los pacientes presentaron una biodisponibilidad en el suero de más del 75% con cinco de los siete pacientes que mostraron una biodisponibilidad de por lo menos 90% de la biodisponibilidad alcanzada por administración intravenosa. Los resultados también mostraron que en dos pacientes que presentaron una biodisponibilidad inferior al 90%, al aumentar la cantidad de unidades de hialuronidasa 4 veces no hubo más aumento en la biodisponibilidad. **Estos resultados se reproducen a continuación:**

2. Evaluación farmacocinética

El análisis Farmacocinético (PK) se realizó sobre niveles séricos de IgG. Los 7 pacientes incluidos en la fase de evaluación PK de este estudio alcanzaron dosis mensuales de 27 a 61 gramos de GGL en un solo sitio usando 50 U por

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Tabla 8: Relación AUC _(SQ) a AUC _(IV) (%)		
	Concentración rHuPH20	
Paciente	50 U/g	200 U/g
34001	101.0	N/A
34002	86.5	79.6
39004	75.8	77.8
39005	102.7	N/A
39006	94.7	N/A
40002	97.3	N/A
40003	90.5	N/A
Media	92.6	N/A

La especificación en la página 177 a la página 179 además resume los resultados anteriores como sigue:

La biodisponibilidad media del GGL durante la administración por vía subcutánea en combinación con rHuPH20 fue 92% de la biodisponibilidad de GGL tras la administración IV. Este estudio sugiere que la difusión aumentada concedida por el rHuPH20 mejora la absorción de GGL. Además, los niveles mínimos alcanzados por la administración subcutánea mensual de GGL en este estudio son idénticos a los alcanzados por la administración IV. Por lo tanto, no hay necesidad de aumentar la frecuencia de administración de GGL por la administración subcutánea frente a la dosificación IV; la administración subcutánea de GGL en combinación con rHuPH20 sólo requiere un único sitio SQ y se puede lograr en las tasas de infusión de hasta 300 ml/h.

En conclusión, la rHuPH20 facilita la administración de una dosis total mensual de GGL en un único sitio a tasas de hasta 300 ml/h en un grupo de sujetos adultos inmunodeficientes. La biodisponibilidad de la combinación fue de 92%

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

de la biodisponibilidad IV, con base en el AUC de la curva de tiempo frente a la concentración de IgG. Esto sugiere que la rHuPH20 mejora la absorción de la GGL administrada por vía subcutánea. La mayoría de los efectos secundarios locales fueron leves y no producen la relentización o interrupción de las infusiones.

Por lo tanto, los resultados en la solicitud actual muestran que una cantidad de baja relación de unidades de hialuronidasa por gramo de IG logra una biodisponibilidad aumentada de la administración subcutánea de IG. Los resultados también muestran que, en virtud de la mayor biodisponibilidad, la misma cantidad de IG y frecuencia de administración alcanzada por administración intravenosa de IG se puede efectuar por administración subcutánea con sustancialmente el mismo resultado. Las referencias citadas, D1 y D2, individualmente o en combinación, no enseñan o sugieren una relación de cantidad de hialuronidasa en gramos de IG tan baja como la reivindicada que pueda alcanzar este resultado de aumentar la biodisponibilidad de IG.

En este sentido, nos permitimos decir que la persona medianamente versada en la materia técnica llegaría a la presente invención a través de los documentos D1 y D2 **únicamente** a través de un conocimiento previo del contenedor de la presente invención, lo cual obedece a un estudio en retrospectiva o de tipo hindsight, el cual no es procedente para evaluar el requisito de altura inventiva de la invención.

En efecto, respetuosamente nos permitimos decir que el estudio de altura inventiva no enfocó su análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales de un campo técnico específico, sino que se enfocó en la

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos. A este respecto dirijo la atención del examinador al “Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo “...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”. (el subrayado es mío)

En el presente caso, para el señor examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados como referencia D1 y D2, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado. Es decir, que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.

En consecuencia, para una persona versada en la materia no habría sido obvia la combinación de un documento como D1 con las enseñanzas de la referencia D2, dado que, como se manifestó anteriormente, D2 no resuelve las deficiencias de D1.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de composiciones, caracterizada porque comprende:

Una primera composición que comprende IG formulada para la
5 administración subcutánea de dosis única, en la que la concentración de proteína
de la IG en la composición es menos de 16% p/v de IG; y

Una segunda composición que comprende una hialuronidasa soluble, en la
que:

La hialuronidasa está en una cantidad para efectuar un aumento de la
10 biodisponibilidad de la IG;

La hialuronidasa está en una cantidad entre o entre de 500 unidades a
100.000 unidades; y

La hialuronidasa se formula en una cantidad que está en una relación de 10
unidades de hialuronidasa/gramo de IG (U/g de IG) a 500 U/g de IG.

15

2. La combinación de la reivindicación 1, en la que las composiciones están
en un contenedor de doble cámara o en un contenedor único, separadas la una de
la otra.

20 3. La combinación de la reivindicación 2, en la que la hialuronidasa se coloca
en el contenedor en frente de la IG.

4. La combinación de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en la que el
contenedor es una jeringa, tubo o botella.

25

5. La combinación de la reivindicación 4, en la que el contenedor comprende
además una aguja para inyección.

6. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la
30 hialuronidasa soluble es una PH20, o una forma truncada de la misma.

7. La combinación de la reivindicación 6, en la que la PH20 se selecciona de una PH20 ovina, bovina o humana truncada.
8. La combinación de la reivindicación 7, en la que la PH20 humana truncada se selecciona de entre los polipéptidos que tienen la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-9, o una secuencia de aminoácidos que muestra por lo menos 95% de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-9.
9. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la hialuronidasa soluble se designa rHuPH20.
10. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la IG se purifica a partir de plasma humano.
11. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la IG se liofiliza o se suministra en un líquido.
12. La combinación de la reivindicación 11, en la que la IG se suministra en un volumen de líquido que es o está de 50 ml a 700 ml.
13. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la IG tiene una concentración de proteína que es o está de 5 a 15% p/v, de la composición IG.
14. La combinación de la reivindicación 13, en la que la concentración de proteína es 10% p/v.
15. La combinación de la reivindicación 14, en la que la cantidad de IG en la primera composición es de 0,5 g a 70 g de IG.

16. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que la IG en la composición es o está de 20 a 30 gramos.
17. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que:
5 la IG en la primera composición es 27 g a 61 g ó 25,5 g a 61,2 g; y
la hialuronidasa soluble en la segunda composición está en una cantidad que está en una relación, en unidades de hialuronidasa/gramos de IG, de 50 U/g.
18. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que la
10 hialuronidasa se suministra en un líquido.
19. La combinación de la reivindicación 18, en la que la hialuronidasa se suministra en un volumen de líquido que es o está de 5 a 30 ml.
- 15 20. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que la hialuronidasa está en o de 500 unidades a 50.000 unidades.
21. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la que:
la concentración de IG en la primera composición es 100 mg/ml; y
20 la concentración de hialuronidasa soluble en la segunda composición es 150 U/ml o 1500 U/ml.
22. Un kit, que comprende una primera composición que comprende IG y una segunda composición que comprende una hialuronidasa soluble, y
25 opcionalmente instrucciones para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición, tratable con IG, en el que:
la primera composición comprende IG formulada para la administración subcutánea de dosis única en una concentración de proteína de la IG en la composición que es menos de 16% p/v IG; y
30 la segunda composición comprende una hialuronidasa soluble, en la que:

la hialuronidasa está en una cantidad para efectuar un aumento de la biodisponibilidad de la IG;

la hialuronidasa está en una cantidad entre o entre de 500 unidades a 100.000 unidades; y

5 la hialuronidasa se formula en una cantidad que está en una relación de 10 unidades de hialuronidasa/gramo de IG (U/g de IG) a 500 U/g de IG.

23. El kit de la reivindicación 22, en el que las composiciones están en un contenedor de doble cámara o en un contenedor único, separadas una de la otra.

10

24. El kit de la reivindicación 23, en el que la hialuronidasa se coloca en el contenedor enfrente de la IG.

15

25. El kit de la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en el que el contenedor es una jeringa, tubo o botella.

26. El kit de la reivindicación 25, en el que el contenedor comprende además una aguja para inyección.

20

27. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-26, en el que la hialuronidasa soluble es una PH20, o una forma truncada de la misma.

28. El kit de la reivindicación 27, en el que la PH20 se selecciona de una PH20 ovina, bovina o humana truncada.

25

29. El kit de la reivindicación 28, en el que la PH20 humana truncada se selecciona de entre los polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-9, o una secuencia de aminoácidos que muestra al menos 95% de identidad de secuencia de cualquiera de las SEQ ID NOS: 4-9.

30

30. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-29, en el que la hialuronidasa soluble se designa rHuPH20.
31. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-30, en el que la IG se purifica a partir de plasma humano.
32. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-31, en el que la IG se liofiliza o se proporciona en un líquido.
33. El kit de la reivindicación 32, en el que la IG se proporciona en un volumen de líquido que es o está de 50 ml a 700 ml.
34. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-33, en el que la IG tiene una concentración de proteína que es, o está de 5 a 15% p/v de la composición IG.
35. El kit de la reivindicación 34, en el que la concentración de proteína es 10% p/v
36. El kit de la reivindicación 35, en el que la cantidad de IG en la primera composición es de 0,5 g a 70 g de IG.
37. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-36, en el que la IG en la composición es o está de 20 a 30 gramos.
38. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-37, en el que:
la IG en la primera composición es de 27 g a 61 g ó 25,5 g a 61,2 g; y
la hialuronidasa soluble en la segunda composición está en una cantidad que está en una relación, en unidades de hialuronidasa/gramos de IG, de 50 U/g.
39. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-38, en el que la hialuronidasa se suministra en un líquido.

P-2643
Rvs modificadas
15-04-13

40. El kit de la reivindicación 39, en el que la hialuronidasa se suministra en un volumen de líquido que es o está de 5 a 30 ml.

5 41. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-40, en el que la hialuronidasa está en o de 500 Unidades a 50.000 Unidades.

42. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 22-41, en el que:

la concentración de IG en la primera composición es 100 mg/ml; y

10 la concentración de la hialuronidasa soluble en la segunda composición es 150 U/ml a 1500 U/ml.