

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-102350- -00011-0000

Fecha: 2008-05-22 16:26:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE COMPRENDE PROTEINA
ERITROPOYETINA Y DISPOSITIVO PARA LA LIBERACIÓN
PERSISTENTE DE LA MISMA".-Clase A61K 38/18.-Expediente
número 02-102.350.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 22 de Febrero de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **398** en contra del requisito de Nivel Inventivo, me permito presentar los argumentos de carácter técnico por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **NIVEL INVENTIVO**

Antes de dar respuesta a las objeciones realizadas por el señor Examinador a la presente solicitud en su Concepto Técnico, me permito señalar nuevamente a ese Despacho cuál es el problema técnico a resolver y cuál es la solución aportada por el solicitante, **con el fin de que esta información sea considerada al momento de estudiar la relevancia de las enseñanzas contenidas en los documentos citados**, como antecedentes relevantes para desvirtuar la altura inventiva de la presente invención.

En primer lugar, me permito señalar que tal como se estableció en la descripción de la solicitud en estudio, la eritropoyetina (EPO) es una proteína que es esencial en la producción de glóbulos rojos, por lo que es útil en el tratamiento de desórdenes sanguíneos caracterizados por una producción de glóbulos rojos baja o defectuosa. Sin embargo, las composiciones farmacéuticas conocidas que contienen EPO presentan las siguientes desventajas:

- Son liofilizados, y por lo tanto deben reconstituirse de manera previa a la administración, lo cual no solo es poco práctico, sino que además puede acarrear el riesgo de la incorrecta manipulación;
- Contienen albúmina de suero humano como aditivo, y al ser éste un producto derivado de un fluido humano, no solo existe un riesgo de infecciones virales por la presencia de contaminantes en la preparación de albúmina, sino también la posibilidad de reacciones alérgicas;
- Las composiciones disponibles comercialmente son inestables* a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas mayores a las de un refrigerador (entre 2 y 8°C), por lo que **no pueden ser almacenadas a temperatura ambiente**, sino que deben ser almacenadas en un refrigerador lo que involucra un incremento en los costos asociados al almacenamiento y transporte a baja temperatura.

De esta manera, el solicitante planteó la necesidad de proporcionar una composición que contenga la proteína eritropoyetina y que permita minimizar o suprimir las desventajas anteriormente mencionadas, tras lo cual provee una **composición farmacéutica que contiene una proteína eritropoyetina humana pegilada, un anión inorgánico de carga múltiple que es un ión sulfato en una solución tampón de pH entre 5,5 y 7,0**; la cual constituye una **mejora a las composiciones del arte previo con respecto a la estabilidad a temperaturas mayores a la de refrigeración**, especialmente a temperatura ambiente (i.e, por debajo de 25°C) e incluso a temperaturas mayores (e.g. 40°C), **permitiendo almacenar la composición durante un tiempo prolongado sin necesidad de refrigerarla y sin perder la actividad de manera significativa o presentar una degradación significativa.**

De acuerdo con lo anterior, es posible establecer que la composición de la presente solicitud soluciona un problema técnico existente en el estado de la técnica, al proveer una composición con características únicas, que no había sido revelada previamente y a la cual no es posible llegar en forma evidente por parte de una persona versada en la materia, como más adelante paso a demostrar, pero más importante aún, que efectivamente corresponde a un claro aporte respecto a las formulaciones de EPO convencionalmente conocidas, al presentar una **mayor estabilidad con la temperatura, durante un periodo considerable de tiempo y sin que el principio activo, EPO pegilada, pierda su actividad**, solucionando así los problemas de estabilidad, reconstitución y necesidad de refrigeración existentes

* Llevando a la degradación de la proteína al almacenar a temperaturas elevadas tales como la temperatura ambiente durante periodos prolongados.

con las composiciones disponibles en el arte previo al momento del desarrollo de la presente invención.

Ahora bien, de conformidad con lo expuesto en el Concepto Técnico arriba mencionado, el señor Examinador ha determinado que el objeto de la presente solicitud carece de altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos **WO 96/40073 (D1)** y **EP 0909564 (D2)**, toda vez que:

- (i) *"Considerando: 1) que el documento (D2) **divulga una solución acuosa de EPO que puede ser pegilada**, que incluye una sal inorgánica de cloruro, fosfato o citrato en un tampón con un pH entre 5.0 a 8.0 (ver Párrafos 0016-0017), estable a temperatura ambiente y que puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables (ver Párrafo 009 y Párrafos 0012-0016); 2) **que la única diferencia** entre la solicitud en estudio y **D2 se refiere a que el ión inorgánico es un sulfato**; 3) y que el documento **D1** presenta una solución de EPO estabilizada con un ión sulfato en un tampón, es innegable que la composición se deriva evidentemente del estado de la técnica al combinar las enseñanzas de **D1 y D2**" (resaltado fuera de texto); y*
- (ii) *"Inclusive tanto **D1** como **D2** enseñan la adición de otros estabilizadores y excipientes, así como el método de **obtención de la composición a partir de la mezcla de la EPO con una solución estabilizadora que contiene el ión inorgánico** u una sal que lo contiene, tampón y los demás excipientes (ver p.e. **D2**: Párrafos 0016-0017 y reivindicación 18), todos reclamados también por la solicitud en estudio" (resaltado fuera de texto).*

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito señalar que, al parecer, las objeciones presentadas por el señor Examinador se encuentran basadas en confusiones o malas interpretaciones acerca de la materia verdaderamente revelada en los documentos citados, toda vez que en ninguno de ellos se señalan dos aspectos técnicos fundamentales para las formulaciones reivindicadas en la presente solicitud:

- (i) **la presencia de la glicoproteína eritropoyetina como un conjugado de eritropoyetina pegilada**, y (ii) **el efecto sorprendente del anión sulfato sobre el mejoramiento de la estabilidad de las formulaciones que contienen EPO pegilada de acuerdo con la invención.**

Sobre este particular, me permito señalar que el documento **D1** citado por el señor Examinador se encuentra dirigido a revelar una composición que comprende **una matriz polimérica de un polímero biocompatible** y **partículas de EPO biológicamente activa de agregación estabilizada, con el objetivo de proporcionar una composición de liberación sostenida de EPO**, lo cual es completamente diferente a la materia técnica enseñada por el solicitante, correspondiente a una composición farmacéutica que contiene una **proteína eritropoyetina humana**

pegilada y un anión inorgánico de carga múltiple que es un ión sulfato en una solución tampón de pH entre 5,5 y 7,0, cuyo objetivo es el de mejorar la estabilidad de la EPO a temperaturas superiores a la temperatura de refrigeración, **permitiendo en forma sorprendente almacenar la composición durante un tiempo prolongado sin necesidad de refrigerarla y sin perder la actividad de manera significativa o presentar una degradación significativa.**

Adicionalmente, a partir de una revisión pormenorizada de los contenidos del documento **D1**, puede apreciarse que en dicho documento no se hace referencia alguna, por ejemplo, **a la importancia y/o el efecto del uso de un anión inorgánico con carga múltiple tal como el ión sulfato y mucho menos que dicho ión permitiría obtener una ventaja considerable con respecto al resultado obtenido al usar iones fosfato, así como tampoco que la proteína eritropoyetina únicamente puede ser una proteína eritropoyetina humana pegilada.**

Por su parte, el documento **D2** enseña una preparación en solución de eritropoyetina **que contiene un aminoácido como estabilizador**, la cual fue desarrollada con el fin de proporcionar **que no fuera liofilizada y, más importante aún, que no contuviera una proteína como estabilizador** (ver párrafos 0005 y 0006 de **D2**). Con el fin de dar respuesta a este problema, los investigadores de **D2** encontraron que se puede llegar a una formulación estable de EPO **libre de albúmina de suero humana y gelatina purificada, mediante la adición de un cierto aminoácido como estabilizador** (ver párrafos 0007 a 0009), el cual se puede seleccionar de las formas D-, L-, o DL- de los aminoácidos listados en el párrafo 0012 de la misma publicación.

Nuevamente, y al igual que con la referencia **D1**, el documento **D2** es completamente silencioso frente a (i) **la presencia de la glicoproteína eritropoyetina como un conjugado de eritropoyetina pegilada**, y (ii) **el efecto sorprendente del anión sulfato sobre el mejoramiento de la estabilidad de las formulaciones que contienen EPO pegilada de acuerdo con la invención**, esto es, no señala o sugiere de ninguna forma los aspectos técnicos fundamentales sobre los cuales se basan los desarrollos revelados y reivindicados en la presente solicitud.

De manera particular, y tomando en consideración la afirmación del señor Examinador según la cual "1) **que el documento (D2) divulga una solución acuosa de EPO que puede ser pegilada**", me permito resaltar que **D2** no hace referencia a una EPO pegilada, toda vez que lo que se expone en el párrafo 0016 de dicho documento es que el polietilenglicol **puede ser añadido a la solución, nada más. En efecto, el ingrediente activo EPO en D2 aún está presente en forma inalterada, es decir, como una molécula química individual, sin ningún**

enlace químico a cualquier número de moléculas de polietilenglicol, hecho que se corrobora a partir de la falta de profundidad y descripción que al respecto se presenta en **D2** sobre lo que una acción de esta naturaleza podría representar para una formulación que contenga EPO.

Por otra parte, las reivindicaciones de la presente invención están relacionadas con EPO pegilada, esto es, con un ingrediente activo diferente, ya que se trata de una molécula con una estructura química diferente. Por ésta razón, el documento **D2** debe ser considerado como irrelevante, ya que es completamente claro para una persona versada en la materia que las enseñanzas de **D2** no pueden ser aplicadas para un compuesto activo farmacéuticamente que tiene **una estructura química diferente**, en particular para **PEG-EPO**, la cual puede tener, por ejemplo, **el doble del peso molecular comparado la EPO a la cual hace referencia D2**.

Sobre este particular, me permito resaltar nuevamente al señor Examinador, y en forma especial, el hecho de que ninguno de los documentos citados enseña o sugiere de alguna forma un elemento que resulta **sustancial para el adecuado funcionamiento del desarrollo expuesto por el solicitante, como lo es la presencia en la composición de eritropoyetina pegilada**, aspecto sobre el cual se hace referencia constantemente y en forma recurrente a lo largo del texto completo de la descripción, tanto en el aparte de definiciones (ver por ejemplo la página 8 de la descripción), como en las figuras (ver página 9 y Figuras 7 a 11), y respecto del cual se señala en la página 25 de la descripción, al hablar de la EPO que conforma las composiciones reveladas que:

"dicha glicoproteína **está unida por enlace covalente con grupos (alcoxi de bajo peso molecular)-polietilenglicol** en un número de uno a tres, cada grupo polietilenglicol está unido mediante enlace covalente a la glicoproteína mediante un engarce de la fórmula $-C(O)-X-Y-S-...$, **el peso molecular medio de cada fracción polietilenglicol se sitúa entre 20 kilodaltones y 40 kilodaltones y el peso molecular del conjugado se sitúa entre 51 kilodaltones y 175 kilodaltones**" (resaltado fuera de texto).

De la misma forma, en las páginas 26 a 29 de la solicitud se enseñan las formas preferidas de la glicoproteína eritropoyetina de conformidad con la invención, en donde se puede apreciar que se trata de EPO pegilada, y en las páginas 29 a 37, se describen los métodos para la obtención de la EPO pegilada, señalando en la página 37 lo siguiente:

"Una composición que contenga derivados de eritropoyetina pegilada llevará con preferencia por lo menos un noventa por ciento de conjugados mono-PEG, es decir, en ellos n es 1, **esta composición puede prepararse**

con arreglo al ejemplo 5. Normalmente los conjugados mono-PEG de las glicoproteínas eritropoyetina son deseables porque suelen tener una actividad mayor que los conjugados di-PEG... Los conjugados con un noventa por ciento de mono-PEG constituyen un buen rendimiento entre equilibrio y actividad" (resaltado fuera de texto).

Adicionalmente, a lo largo de la sección conformada por los ejemplos se enseñan las condiciones para la obtención de EPO pegilada, tal como en el Ejemplo 2 de la página 50 de la descripción, el cual se encuentra dirigido a enseñar la "Pegilación de la EPO con mPEG-SBA", y en donde se señalan los pasos para la reacción de pegilación y la purificación del conjugado obtenido, manifestando en el acápite de resultados de la página 52 que "Se sintetiza la EPOsf-PEG **por conjugación química con una molécula lineal de PEG de peso molecular medio de 30 kDa:** La EPOsf-PEG se deriva de la reacción entre los grupos amino primarios de la EPOsf con el derivado éster succinimidilo de un ácido butírico-PEG de 30 kDa, resultando de tal reacción un enlace amida" (resaltado fuera de texto). En el mismo sentido, se presentan los Ejemplo 3, 5 y 7 de las páginas 53 a 57 y 59, dirigidos a "Pegilación de EPO con mPEG-SPA", "Modificación de EPO activada con metoxi-EPO-maleimida" y "Obtención de EPO predominantemente mono-PEG", respectivamente.

Finalmente, también en el aparte dedicado a los ejemplos, el solicitante ha proporcionado a través de los ejemplos 6 y 8 a 14 (páginas 57 a 59 de la descripción), datos para la EPO pegilada y/o las formulaciones que la contienen, de actividad *in vivo*, termoestabilidad en varias formulaciones, agregación bajo la acción del calor, estabilidad de varias formulaciones a diferentes temperaturas, oxidación, integridad, bioactividad después de mantenerla a temperaturas elevadas durante períodos prolongados y del contenido de agregados después de almacenamiento a temperatura elevada durante 6 meses.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que la sinopsis precedente de la materia revelada en la presente solicitud, corrobora el hecho de que de acuerdo con el espíritu de la invención, la presencia de EPO pegilada es básica para el correcto desarrollo y funcionamiento de las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, razón por la cual la completa ausencia de enseñanzas en este sentido por parte de las referencias citadas confirma que una persona versada en la materia, interesada en obtener composiciones farmacéuticas de EPO más estables, no podría llegar a un desarrollo como el reclamado en la presente solicitud, en el cual la presencia de eritropoyetina pegilada resulta fundamental.

Adicionalmente, y en relación con el otro concepto básico de la presente invención que no es señalado por ninguno de los documentos citados, se ha indicado claramente en los ejemplos descritos que las formulaciones que contienen aniones

sulfato tienen una estabilidad mejorada inesperada. Por ejemplo, a partir de la Figura 6 se puede ver que al reemplazar un tampón de fosfato por uno de sulfato, al tiempo que se mantiene el pH, **incrementa fuertemente la temperatura de transición, lo que consecuentemente conduce a una estabilidad mejorada.**

En este sentido, es completamente claro que no existe indicación alguna acerca de que los aniones de sulfato pudieran conducir a tal mejora, comparada con los aniones de fosfato, y en general, frente a cualquier otra posibilidad de aniones adecuados para ser incluidos en este tipo de composiciones. Más aún, debe enfatizarse que la formulaciones que comprenden EPO pegilada también están reveladas en la parte experimental.

Consecuentemente, **la combinación de D1 con D2 no podría conducir a la materia objeto de la presente invención.** Pero incluso, si en gracia de discusión, **D1** pudiese ser interpretado como sugerencia para el uso de aniones sulfato en combinación con EPO pegilada, este documento no enseñaría que los aniones sulfato tienen propiedades superiores comparadas con otros aniones inorgánicos, es decir, que el hecho de que con los aniones sulfato se pueda alcanzar una estabilidad más alta que con otros aniones **es completamente inesperado.** En consecuencia, la presente invención debería ser considerada inventiva frente a las enseñanzas de los documentos citados.

Por lo tanto, las ventajas y aportes de las composiciones actualmente reivindicadas en la presente invención están, en efecto, enteramente sustentadas por los ejemplos y los datos experimentales contenidos en la memoria descriptiva, confirmando así no solo el avance tecnológico representado por el objeto de la solicitud en estudio, sino además, que a la materia reclamada por el solicitante **no se puede llegar en forma obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los documentos citados, por lo cual la presente invención sí cumple con los requisitos exigidos en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.**

4. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

212
~~211~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Abogada
Alicia Lloreda Ricaurte

ASUNTO	Radicación	02-102350
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
----------------------	-------------------------------------	-------------------------------	--------------------------

Vía Nacional	☐
--------------	--------------------------

Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐	Cap. II	☒
-------------------------	-------------------------------------	--------	--------------------------	---------	-------------------------------------

No. Sol. Internacional	PCT/EP01/05187
------------------------	----------------

Fecha de Presentación Internal.	08/05/2001
---------------------------------	------------

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 23 a 91 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 185 a 192 según modificación de 04/01/2008.
- 1.3. Figuras: Folios: 106 a 116 como se radicó inicialmente.
- 1.4. Prioridad: 15/05/2000, EP00110355.5
- 1.5. Rta. del solicitante: Folios: 175 a 193.
Folios: 204 a 210.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Composición farmacéutica líquida que comprende proteína Eritropoyetina y dispositivo para la liberación persistente de la misma".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en una composición farmacéutica líquida que comprende una proteína eritropoyetina pegilada, un anión inorgánico de carga múltiple en un buffer que puede mantener el pH de la solución entre 5.5 y 7.0 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El problema planteado en esta solicitud es la existencia de variadas desventajas en estabilidad, actividad, producción y almacenamiento en las soluciones de eritropoyetina comercialmente disponibles.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en una composición farmacéutica líquida que comprende una proteína eritropoyetina, un anión inorgánico múltiple cargado que es un ión sulfato en una solución buffer de pH entre 5.5 y 7.0 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC A61K 38/18.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 15/05/2000

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud, no encontrándose documentos que afectaran ni la novedad ni el nivel inventivo de la solicitud.

Análisis de Patentabilidad

3.1. Novedad

La composición farmacéutica líquida que contiene eritropoyetina pegilada humana, un ión sulfato en una solución tampón de pH entre 5.5 y 7.0, es una composición novedosa porque no es liofilizada ni contiene albúmina de suero humano, lo que representa una mejora frente a las composiciones existentes puesto que reduce el riesgo de incorrecta manipulación o de presencia de contaminantes o reacciones alérgicas.

Adicionalmente, la composición de la solicitud no requiere del almacenamiento en refrigerador y por tanto supera el inconveniente de la inestabilidad de la proteína a temperatura ambiente, sin perder la actividad o presentar una degradación significativa de la misma.

3.2. Nivel Inventivo

Respecto a los documentos D1 y D2, citados en conceptos técnicos anteriores, la solicitud presenta un avance sorprendente por cuanto encuentra que la forma pegilada de la proteína eritropoyetina le confiere mayor estabilidad y no requiere ningún tipo de matriz polimérica para lograr su liberación sostenida, tal como lo planteaba D1, ni tampoco requiere un aminoácido que funcione como estabilizador de la proteína tal como es planteado en D2.

Frente a estos documentos, la solicitud además proporciona la divulgación del efecto sorprendente que tiene para la composición la adición del ión inorgánico de carga múltiple, tal como el ión sulfato, para lograr el mejoramiento de la estabilidad de la formulación. La adición de este ión no había sido sugerida en ningún documento anterior en el contexto de la composición farmacéutica que trata la solicitud.

3.3. Aplicación Industrial

La solicitud en estudio trata de una composición farmacéutica que cumple con el requisito de aplicación industrial.

214
~~213~~

Por los anteriores argumentos, se considera que las reivindicaciones 1 a 44 de la solicitud no son afectadas por ningún documento del estado de la técnica y cumplen con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

4. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 44 (folios: 185 a 192).

Se sugiere modificar el título de la invención de manera que se elimine la mención del dispositivo para la liberación persistente de la composición farmacéutica y se incluya la forma conjugada de la proteína. El título queda como: **“Composición farmacéutica líquida que comprende proteína eritropoyetina pegilada y método de obtención”**

CONCEPTO TÉCNICO No. 3263	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
-------------------------------------	---