

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

P-3295



No. 12-060153- -00007-0000

Fecha: 2013-12-23 15:12:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 12-060.153

Solicitud de patente a nombre de **BAXTER HEALTHCARE, SA & BAXTER INTERNATIONAL, INC.**

Yo, **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ** identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 1 de noviembre de 2013, de la sociedad **BAXTER HEALTHCARE, SA & BAXTER INTERNATIONAL, INC.**, domiciliada en Illinois, Estados Unidos de América., solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15164 notificado por fijación en lista el 20 de agosto de 2013, y de acuerdo a la solicitud de prórroga de 30 días presentada el 1 de noviembre de 2013, 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 consta de 27 clausulas, con el fin de superar las objeciones hechas por el señor examinador, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se modifico el título de manera tal que no se refiera a métodos o usos. En este sentido, el nuevo título es:

“CO-FORMULACIÓN ESTABLE DE HIALURONIDASA E INMUNOGLOBULINA”

1.2 Como primera medida, la nueva reivindicación 1 corresponde a la antigua reivindicación 2, la cual se modificó de tal manera que menciona que la hialuronidasa es **hialuronidasa PH20** y la inmunoglobulina es de plasma humano y contiene más de 95% de IgG. Adicionalmente, se modifica para mencionar las cantidades específicas y concentraciones de los componentes en la co-formulación. Finalmente se elimina el término “por lo menos”.

1/20

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

- 1.3 La reivindicación 4 se modificó para corregir el error tipográfico evidente del aminoácido ornitina, que se escribió inadvertidamente como omithine.
- 1.4 De acuerdo con el señor examinador, se cancelan las reivindicaciones 28-32, 37, 42 y 44-47, ya que hacían referencia a un uso. Adicionalmente, la antigua reivindicación 33 (reenumerada como reivindicación 25) y la antigua reivindicación 34 (reenumerada como reivindicación 27) se modifican mediante la eliminación del término “administración de única dosificación.”. Por lo tanto, estas reivindicaciones mencionan en su composición cantidades específicas del IG y hialuronidasa respectivamente y no abarcan reivindicaciones de Uso.
- 1.5 Se reemplazan los términos “por lo menos” y “cerca de” por rangos más concretos, de acuerdo con la amable sugerencia del señor examinador. Sin embargo, se conserva la frase “por lo menos 6 meses,” ya que se refiere a la estabilidad de la composición. En este orden de ideas, debe quedar claro que la estabilidad de la composición es de 6 meses o más.
- 1.6 Se cancelan las reivindicaciones 35 a 43 de acuerdo al concepto técnico del señor examinador.
- 1.7 La antigua reivindicación 21 (reenumerada como reivindicación 17) se modifica de tal manera que menciona detalles específicos de las características estructurales y de secuencia de la hialuronidasa PH20.
- 1.8 Finalmente, la reivindicación 14 se modifica de tal forma que la IG menciona que contiene IgG, IgA e IgM.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir 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 novedad planteadas por el Examinador en su concepto técnico.

En relación con el nuevo pliego reivindicatorio informamos que no se paga tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que esta ya fue pagada en el momento de presentar la solicitud y el nuevo capítulo reivindicatorio contiene menos cláusulas que aquel anteriormente presentado.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

2. Claridad de la solicitud

Respecto a este punto, el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el título y en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el su Despacho en la acción oficial.

El sustento para la modificación de la antigua reivindicación 2 (nueva reivindicación 1) se encuentra en las antiguas reivindicaciones 10 y 19 (ahora canceladas), y en la memoria descriptiva como se presentó, por ejemplo, en la página 3, líneas 4-5; en la página 3, líneas 27-28; en la página 76, líneas 29-31; y en la página 77, línea 19.

Se agrega la nueva reivindicación 2 y esta encuentra su base en la memoria descriptiva como se presentó, por ejemplo: “ *Por lo tanto, el ejemplo de una hialuronidasa soluble es PH20 de cualquier especie, tal como cualquiera establecida en cualesquiera de las SEQ ID NOS: 1, 2, 11, 25, 27, 30, 31 y 32, o formas truncadas de las mismas que carecen de todo o una porción del anclaje GPI de terminal C, siempre y cuando la hialuronidasa sea soluble y retenga actividad de hialuronidasa. También se incluyen entre las hialuronidasas solubles variantes alélicas u otras variantes de formas solubles de cualesquiera de las SEQ ID NOS: 1, 2, 11, 25, 27, 30, 31 y 32, tal como las formas truncadas de las mismas. Un experto en la técnica conoce las variantes alélicas y otras variantes e incluyen polipéptidos que tienen 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% o más de identidad de secuencia con cualesquiera de las SEQ ID NOS: 1, 2, 11, 25, 27, 30 y 31, o formas truncadas de las mismas.*” (Pág. 51, líneas 16-25)

Adicionalmente, la base para las modificaciones en el capítulo reivindicatorio se encuentran así:

-La reivindicación 3 encuentra su base en la memoria descriptiva como se presentó originalmente, por ejemplo, en la página 78, líneas 1-4.

-La reivindicación 4 encuentra su base en la memoria descriptiva como se presentó originalmente, por ejemplo, en la página 77, línea 24.

-La antigua reivindicación 21 (reenumerada como reivindicación 17) encuentra su base en la memoria descriptiva como se presentó originalmente, por ejemplo, en la página 13, líneas 1-24.

-La antigua reivindicación 26 (reenumerada como reivindicación 22) encuentra su base en la memoria descriptiva como se presentó originalmente, por ejemplo, en la página 76, líneas 29-31.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

-La nueva reivindicación 24 encuentra su base en la antigua reivindicación 33 (reenumerada como reivindicación 25).

-La nueva reivindicación 26 encuentra su base en la memoria descriptiva como se presentó originalmente, por ejemplo, en la página 76, líneas 13-15.

Es deseo del solicitante dirigir respetuosamente la atención del señor examinador, al hecho de que según se modifica, la antigua reivindicación 2 (reenumerada como reivindicación 1) menciona la estructura específica y cantidad de IG y hialuronidasa PH20 en la preparación. El IG es una preparación conocida y los polipéptidos PH20 son proteínas conocidas, donde se conoce su estructura y actividad. La presente solicitud, entonces se dirige a una preparación de una co-formulación estable de ingredientes conocidos, como se evidencia a continuación:

-Inmunoglobulina

Como se mencionó anteriormente, la antigua reivindicación 2 (reenumerada como reivindicación 1) menciona que la inmunoglobulina (también conocida en la técnica como gama globulina) es de plasma humano y **contiene más de 95% de IgG**. El IG derivado de plasma es un terapéutico conocido que se obtiene a partir de la sangre humana y contiene una mezcla de anticuerpos de la sangre del donante. Está disponible comercialmente de una variedad de proveedores. Por ejemplo, la memoria descriptiva describe: *“la ‘inmunoglobulina,’ ‘inmunoglobulina,’ ‘gamma globulina’ se refiere a preparaciones de proteínas de plasma derivadas del plasma agrupado de donantes adultos. Predominan los anticuerpos IgG; están presentes otras subclases de anticuerpo, tales como IgA e IgM. También se conoce la preparación de inmunoglobulina, e incluye los nombres comerciales, tales como BayGam®, Gamimune® N, Gammagard® S/D, Gammar®-P, Iveegam® EN, Panglobulin®, Polygam® S/D, Sandoglobulin®, Venoglobulin®-I, Venoglobulin®-S, WinRho® SDF y otras. Se pueden derivar las preparaciones de inmunoglobulina del plasma humano o se producen de forma recombinante.”* (Pág. 8, líneas 10-26)

Por lo tanto, el IG es una mezcla de IgGs y otros anticuerpos derivados de plasma humano saludable a través de diversos procedimientos de fraccionamiento y purificación, y contiene la misma distribución de las subclases de anticuerpo IgG como se encuentra en la población humana. Se conocen las cantidades típicas de diferentes clases de inmunoglobulinas (*por ejemplo* IgG, IgA, IgE, IgM o IgD) en el suero. (Véase por ejemplo en la memoria descriptiva en la página 38, líneas 5-21; y Tabla 2).

Las preparaciones de IG incluyen las preparaciones que se enriquecen para clases particulares de inmunoglobulina, tal como que contiene más de 95% de IgG como se reivindica actualmente. Dichas preparaciones de IG están disponibles comercialmente y se venden bajo las marcas, tales como Carimune® NF, Flebogamma® 5%,

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Gammagard[®] Líquido, Gammagard[®] S/D, Gamunex[®], Iveegam[®] EN, Octagam[®], Polygam[®] S/D, GamaSTAN[®] S/D, Vivaglobin[®], y otras (véase por ejemplo especificación en la página 42, líneas 7-24).

Por lo tanto, dicha modificación de la antigua reivindicación 2 (reenumerada como reivindicación 1) hace que sea clara la naturaleza de la preparación de IG en la co-formulación. Es decir, una preparación de plasma humano que contiene más del 95% de IG, incluye aquellas preparaciones de IG conocidas. Por lo tanto, la estructura de la inmunoglobulina como se establece es clara y no se puede definir con más particularidad porque la secuencia particular de aminoácido de la IgG y otra clase de anticuerpos en la preparación de IG depende de los donantes humanos particulares.

Adicionalmente, las reivindicaciones también mencionan que el IG en la co-formulación está presente a una concentración que es 10% p/v a 22% p/v. Por lo tanto, además de mencionar las características estructurales del IG reivindicado, la reivindicación también define la concentración del IG en la co-formulación.

-Hialuronidasa PH20

Los polipéptidos PH20 de hialuronidasa son proteínas bien conocidas. La PH20 es una clase conocida de hialuronidasas de mamífero que exhiben actividad activa neutral para hidrolizar el ácido hialurónico de enlace $\beta 1 \rightarrow 4$ glicosídico (HA) (véase por ejemplo en la página 48, líneas 18-20). Las hialuronidasas PH20 se conocen por medio de diferentes especies, y contienen residuos de aminoácidos conservados (véase por ejemplo en la página 49, línea 27 a página 48, línea 23 y Arming *et al.* (1997) *Eur. J. Biochem.*, 247:810-814 citada aquí). Por ejemplo, las hialuronidasas PH20 contienen una región común de 340 aminoácidos con 57 residuos de aminoácidos conservados entre y por medio de especies. Los residuos conservados incluyen residuos de cisteína que forman puentes de disulfuro, residuos involucrados en unión de sustrato y catalizadores, y residuos de asparagina involucrados en glucosilación ligada a N. Las hialuronidasas PH20 generalmente incluyen aquellas que contienen una secuencia de señal de adhesión de señal de glicofosfatidilinositol (GPI) y se anclan a la membrana, y también aquellas que no se anclan a la membrana y existen en una forma soluble.

Se han utilizado hialuronidasas PH20 o están comercialmente disponibles y se aprueban para uso en humanos. Por ejemplo, Wydase[™] y Neopermease[®] son preparaciones de proteína PH20 bovinas; la Hydase[™] y Vitrase[™] son preparaciones de proteína PH20 ovinas; y Hylenex[®] (Halozyme) es una hialuronidasa recombinante humana producida mediante células de Ovario de Hámster Chino producidas por ingeniería genética que contienen ácido nucleico que codifica un polipéptido PH20 humano truncado (designado rHuPH20).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Como se describe en la página 48, línea 30 a página 49, línea 2 de la correspondiente solicitud WO2011/034604 y se establece en la nueva reivindicación dependiente 2, en el momento de presentación de la solicitud actual, las hialuronidasas PH20 conocidas incluye aquellas de humano (SEQ ID NO:1, y la secuencia madura establecida en la en la SEQ ID NO:2), bovino (SEQ ID NO:11), conejo (SEQ ID NO:25), ovino (SEQ ID NO:27) macaco de Java (SEQ ID NO:29), conejillo de indias (SEQ ID NO:30), rata (SEQ ID NO:31) y ratón (SEQ ID NO:32).

Adicionalmente, se establece en la nueva reivindicación 2 y en la antigua reivindicación 21 (reenumerada como reivindicación 17), que las hialuronidasas PH20 conocidas incluyen hialuronidasas truncadas de terminal C de PH20 humano, por ejemplo, que contiene la secuencia de aminoácidos 36 467, 477, 478, 479, 480, 481, 482 o 483 de la SEQ ID NO: 1, que se establece en cualesquiera de las SEQ ID NOS: 4-9 o 47-48 (*véase por ejemplo* en la página 52, líneas 4-23 de la correspondiente solicitud WO2011/034604). Por ejemplo, dichas formas solubles de PH20 humano se describen en la técnica anterior (*véase por ejemplo*, Patentes Estadounidenses Nos. 7,767,429; 8,202,517; 8,431,380; 8,431,124; 8,450,470; y solicitud de patente publicada estadounidense Nos. US20050260186, ahora Patente Estadounidense No. 7,871,607 y US 20060104968).

Por lo tanto, dicha modificación de la antigua reivindicación 2 (reenumerada como reivindicación 1) hace que sea más clara la naturaleza de hialuronidasa particular que es una hialuronidasa PH20, que es una clase estructural conocida de polipéptidos de hialuronidasa. Adicionalmente, la nueva reivindicación 2 y la reivindicación 21 mencionan la secuencia de miembros de esta clase conocida de polipéptidos de hialuronidasa PH20.

Finalmente, la nueva reivindicación 1 menciona que la concentración de la hialuronidasa PH20 en la co-formulación es 50 U/mL a 500 U/mL, y que la relación de hialuronidasa con IG es 100 Unidades de hialuronidasa por gramo (U/g) IG a 3000 U/g IG. Por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio mencionan la concentración de IG en la composición con base en la relación con la cantidad de hialuronidasa PH20 en la co-formulación. La reivindicación también menciona el volumen total de la composición, definiendo la cantidad de cada componente en la composición. Por lo tanto se describen clara y completamente todos los componentes.

Respecto a la reivindicación 4, el solicitante respetuosamente dirige la atención del señor examinador al hecho de que los estabilizadores de aminoácido mencionados en la reivindicación 4 encuentran su base en la memoria descriptiva como se presentó originalmente, por ejemplo, en la subsección d titulada "Estabilizador de Aminoácido",

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

que menciona: “La co-formulación proporcionada aquí contiene un estabilizador de aminoácido, que contribuye a la estabilidad de la preparación. El estabilizador puede ser un aminoácido básico y no polar. Los aminoácidos no polares y básicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, alanina, histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina” (Pág. 77, líneas 21-25 de la correspondiente solicitud WO2011/034604). Por lo tanto, la materia reivindicada se describe y se sustenta completamente en la memoria descriptiva como originalmente se presentó.

De esta manera, se dan por superadas las objeciones de claridad y se le solicita al Señor Examinador continuar con la evaluación de la presente solicitud con base al nuevo pliego reivindicatorio presentado.

3. Novedad de la Presente Solicitud

El Examinador cita el documento D1 (CO10-111104: “*Combinaciones y métodos para administración subcutánea de inmunoglobulina y hialuronidasa*”), y manifiesta que este afecta la novedad de la presente solicitud, ya que divulga formulaciones subcutáneas de hialuronidasa comprendiendo por lo menos 10% de IG, que son estables a 32°C. También se divulga que la composición tiene glicina y pH de 4.6-5.1, NaCl de 150mM. El documento divulga que la hialuronidasa es humana recombinante y que la IG varía de 1-200g con secuencias 4-9. Se divulgan varios métodos de purificación y kits comprendiendo dosis únicas o múltiples y con aguja. También divulga composiciones comprendiendo hialuronidasas e IG.

En este sentido, me permito mencionar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación de la referencia D1.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal:

“hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria...”

(Ibídem, páginas 53 y 54) (Subrayado por fuera del texto).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.
- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones.

Las nuevas reivindicaciones se dirigen a co-formulaciones estables de **una preparación de inmunoglobulina a partir de plasma humano que contiene más de 95% de IgG y en una concentración que es 10%-22% p/v, y una hialuronidasa PH20 a una concentración que es 50 U/mL a 500 U/mL y está presente en una relación de por lo menos 100 Unidades de hialuronidasa por gramo (U/g) IG a 3000 U/g IG**. La nueva reivindicación 1 menciona características adicionales de la co-formulación como: 1) una co-formulación líquida formulada en un volumen que es **10 mL a 700 mL**; 2) tiene un pH de entre **4 o aproximadamente 4 a 5 o aproximadamente 5, inclusive**; y 3) contiene una sal de cloruro de metal alcalino **a una concentración de 0.05 M a 0.25 M**.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Las reivindicaciones dependientes mencionan detalles particulares de la composición, como la presencia de un estabilizador de aminoácido, detalles particulares de la IG y la hialuronidasa PH20, detalles particulares de la sal de cloruro de metal alcalino, y otras características de la co-formulación.

Teniendo en cuenta lo anterior, el documento D1 no describe **la misma composición** específica, porque el documento D1 no describe todos los componentes juntos en la composición como se menciona en las nuevas reivindicaciones y en las cantidades indicadas.

Por el contrario, el documento D1 describe de manera general combinaciones de una hialuronidasa soluble e inmunoglobulina para la administración subcutánea con el fin de aumentar la biodisponibilidad de la inmunoglobulina co-administrada conjuntamente. El documento D1 reporta que las inmunoglobulinas y los polipéptidos de hialuronidasa se pueden utilizar en terapias de combinación como formulaciones separadas o se pueden co-formular (*véase, por ejemplo* en el párrafo [0214], US2010074885). Así las cosas, el documento D1 **no describe** los requisitos para lograr una co-formulación que sea estable durante por lo menos 6 meses.

Adicionalmente, el documento D1 describe principalmente **composiciones separadas de** inmunoglobulina y hialuronidasa. Por ejemplo, en tanto que el documento D1 de manera general menciona que las composiciones de inmunoglobulina y hialuronidasa se pueden co-formular en una única composición, dicha anterioridad describe que “para efectos, dichas composiciones típicamente se proporcionan por separado “(*véase* en el párrafo [0216], US2010074885). Adicionalmente, en el párrafo [0161], citado por el señor Examinador, el documento D1 describe preparaciones específicas de la preparación de IG que se utilizarán en combinación con una hialuronidasa soluble. Sin embargo, **no describe las co-formulaciones específicas** como se divulga en las nuevas reivindicaciones. Por lo tanto, el documento D1 **no menciona, describe ni sugiere los componentes necesarios y cantidades para formular una co-formulación estable de hialuronidasa.**

En este orden de ideas, los ejemplos de D1 también demuestran que la anterioridad D1 se dirige a combinaciones donde la inmunoglobulina y la hialuronidasa se formulan de manera separada.

De hecho, el **Ejemplo 1** del documento D1 se dirige a la **terapia de combinación de formulaciones separadas** de una hialuronidasa y una inmunoglobulina para evaluar si la PH20 humana recombinante soluble (rHuPH20) facilita la administración subcutánea de inmunoglobulina. Como se establece en el Ejemplo 1 de D1, una formulación

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

separada de hialuronidasa designada rHuPH20 se administra a un sujeto **antes** de la administración de la inmunoglobulina (es decir, Gammagard ® líquido, designado GGL aquí). Adicionalmente, el ejemplo 1 establece “[el] rHuPH20 se administra a través de una aguja de calibre 24 SQ a una concentración de 150 U/mL o 1.500 U/mL a un índice de 1-2 mL/min., **antes de la infusión** del GGL” (*véase por ejemplo*, en el párrafo [0302]), e “inmediatamente **después de la infusión** de rHuPH20 (y dentro de 5 minutos), el GGL se infunde a través de la misma aguja de calibre 24 SQ...” (*Véase, por ejemplo*, el párrafo [0303]). **Por lo tanto, este ejemplo muestra la terapia de combinación de una hialuronidasa formulada en forma separada y una inmunoglobulina formulada en forma separada, y no cualquier co-formulación combinada.** Adicionalmente, los ejemplos 2-6 se refieren a preparaciones separadas de composiciones de hialuronidasa solubles.

Por otra parte, D1 proporciona descripción limitada de co- formulaciones detalladas que contienen una hialuronidasa y una inmunoglobulina. Por ejemplo, las reivindicaciones 81-89 proporcionan características generales de una composición que contiene una hialuronidasa soluble y una inmunoglobulina, donde incluyen detalles específicos de la concentración y cantidades de la hialuronidasa y la inmunoglobulina en la composición: “Reivindicación: 81. Una composición, que comprende inmunoglobulina (IG) y una hialuronidasa, en donde la composición se formula para administración subcutánea; la concentración de proteína de la IG en la composición es menor de 16% p/v de IG; y la cantidad de hialuronidasa en la composición es suficiente para hacer la composición terapéuticamente efectiva.”

Adicionalmente, la reivindicación dependiente 75 menciona que la IG en la composición tiene una concentración de proteína de 5 a 15% p/v y la reivindicación dependiente 80 menciona que la hialuronidasa en la composición está presente en 10 Unidades a 500,000 Unidades.

Es así que, debe resultar claro que **D1 no menciona ni describe los requisitos de pH o sal de cloruro de metal alcalino de cualquier co-formulación.**

Así las cosas, la única mención de pH en el documento D1 es con respecto a los requisitos de pH separados de una hialuronidasa y la preparación de inmunoglobulina, que son diferentes. Por ejemplo, en el Ejemplo 4 en el párrafo [0353] del documento D1 describe una preparación de hialuronidasa soluble en un regulador final que contiene Hepes 10 mM, NaCl 130 mM, **pH 7.0**. El Ejemplo 6 en el párrafo [0372] del documento D1 describe una preparación de hialuronidasa soluble en un regulador final que contiene histidina 10 mM, NaCl 130 mM y **pH 6.0**. Con respecto a la inmunoglobulina, el documento D1 describe en los párrafos [0151] a [161] que las **composiciones de inmunoglobulina** que tienen un **pH de 5-6** débilmente ácido, y también describe una preparación líquida Gammagard® que se formula a un **pH de 4.6**

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

a 5.1 (véase, por ejemplo en el párrafo [0162]).

Por lo tanto, el documento D1 describe que las preparaciones de hialuronidasa tienen un pH relativamente neutro, mientras que las preparaciones de inmunoglobulina son más ácidas. Por ende, el documento D1 no describe de que manera las anteriores diferentes formulaciones, cada una con un pH diferente, se puedan combinar, y de qué manera resulte una co-formulación estable como se divulga en la presente solicitud, con un pH entre 4 a aproximadamente 5.

De forma similar, con respecto a la sal, el documento D1 describe preparaciones de hialuronidasa soluble que tienen una concentración de NaCl de 130 mM (véase por ejemplo, en el párrafo [0353] en el Ejemplo 4 y en el párrafo [0372] en el Ejemplo 6). Con respecto a la inmunoglobulina, el documento D1 describe en los párrafos [0151] a [161] composiciones de inmunoglobulina que no contienen sal, y algunas que contienen “muy baja fuerza iónica”. En particular, en el párrafo [0162] del documento D1, se describe la preparación líquida de Gammagard® que se va a formular con glicina para la estabilización a un pH de 4.6 a 5.1 sin ningún “azúcar, sodio o conservantes agregados”. En consecuencia, el documento D1 no describe de que manera las anteriores formulaciones, cada una con un requerimiento de sal diferente, se puedan combinar, y de qué manera resulte una co-formulación estable como se divulga en la presente solicitud, con una concentración de NaCl de 0.05 M a 0.25 M.

En contraste, las nuevas reivindicaciones se dirigen a una co-formulación específica que contiene cantidades mencionadas específicas de una Ig de plasma humano que contienen más del 95% de IgG, una hialuronidasa PH20, que tiene **un pH de entre 4 a 5 y que contiene una sal de cloruro de metal alcalino en una cantidad que es de 0.5 M a 0.25 M**. Por lo tanto, las reivindicaciones actuales se dirigen a una **co-formulación** específica con un requerimiento de sal específico y pH definido. La sal y pH específico definido como se reivindica actualmente no se logra simplemente al mezclar las composiciones existentes de una hialuronidasa soluble y inmunoglobulina.

Como se discutió anteriormente, y como se evidencia por la descripción en el documento D1, son diferentes los requisitos de sal y pH para las formulaciones de hialuronidasa como para las preparaciones de inmunoglobulinas. Por lo tanto, como se muestra en la presente solicitud, combinar simplemente las formulaciones existentes de una hialuronidasa soluble y una IG (por ejemplo, GAMMAGARD Líquido) no resulta en una co-formulación que tiene un pH de entre aproximadamente 4 a 5 y una concentración de sal de cloruro de metal alcalino de por lo menos 0.05 M a 0.25 M como se reclama en la presente solicitud, dado que no resulta en una **formulación estable** a temperaturas de hasta 32° C durante por lo menos 6 meses.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

De hecho, el Ejemplo 6A de la presente solicitud, describe una co-formulación generada por la combinación de : 1) una composición de **hialuronidasa soluble** formulada en histidina 10 mM, cloruro de sodio 130 mM (NaCl) y a pH 6,0 (idéntica a la hialuronidasa soluble descrita en el documento D1 en el párrafo [0372], y 2) una composición de Inmunoglobulina formulada al 10% o 20% en glicina 0.25 M y pH 4.4 a 4.9 (por ejemplo, 10%, ver también en el párrafo [0162] del documento D1). Como se describe en la especificación, las formulaciones separadas se combinan al diluir primero la composición hialuronidasa soluble para generar una composición que contiene 100.000 U/mL en histidina 10 mM, NaCl 130 mM y pH 6.0, y luego diluir adicionalmente la hialuronidasa soluble en 1:1000 o 1:333 en la composición de inmunoglobulina. Después de combinación mediante la mezcla de las composiciones separadas, las co- formulaciones resultantes contenían 100 U/mL a 300 U/ml de rHuPH20, 10% o 20% de IG, 0.25 M de glicina a un pH de 4.4 a 4.9, y **NaCl insignificante** en una cantidad que es menor de 0.40 mM (es decir, más de 100 veces menor que en las nuevas reivindicaciones).

Por el contrario, la presente solicitud describe que el pH particular y la concentración de cloruro de metal alcalino (*por ejemplo*, NaCl) son factores separados que se deben equilibrar con el fin de generar un co-formulación en la que la inmunoglobulina y la hialuronidasa son estables a temperaturas hasta 32° C durante por lo menos 6 meses. En este orden de ideas, para generar una composición co-formulada que contiene la hialuronidasa y la inmunoglobulina y que es estable a temperaturas de hasta 32 ° C durante por lo menos 6 meses, la presente solicitud demuestra que, además de tener un pH de 4 a 5, la composición también requiere una concentración necesaria de NaCl, tal como a una concentración de por lo menos 0.05 M a 0.25 M (véase, el Ejemplo 6 presente B y C, y Tablas 32, 35 y 36). Finalmente, los ejemplos de la presente solicitud, muestran también que los estabilizadores de aminoácido prolina y glicina son menos efectivos que los de NaCl en la estabilización de la hialuronidasa soluble (véase el Ejemplo 6D y en la Tabla 39 y 40).

En conclusión, el documento D1 **no describe** una co-formulación líquida que es de 10 mL a 700 mL, que contiene la inmunoglobulina (IG) a una concentración que es **10% p/v a 22% p/v**, en donde el IG es de plasma humano y contiene más del 95% de IgG y una hialuronidasa PH20 en una cantidad que es 50 U/mL a 500 U/mL (es decir, 500 Unidades a 350.000 Unidades) y está presente en una relación de **100 Unidades de hialuronidasa por gramo (U/g) IG a 3000 U/g de IG**. Adicionalmente el documento D1 **no describe** una co-formulación que tenga adicionalmente un pH de entre 4 a 5 y contiene **0.05 M a 0.25 M de una sal de cloruro de metal alcalino**. Finalmente no hay ninguna mención o descripción en el documento D1 de los requerimientos de pH o concentración de sal de cloruro de metal alcalino (*por ejemplo*, NaCl) de una co-formulación que contiene una hialuronidasa soluble y una

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

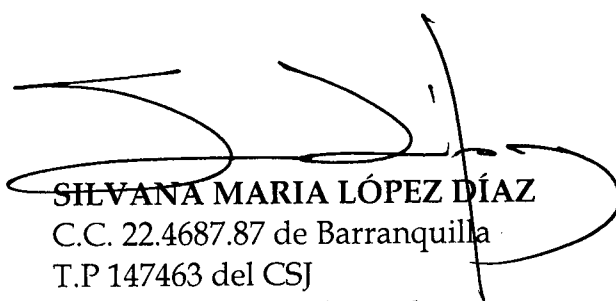
inmunoglobulina.

En vista de estas diferencias, resulta claro que la anterioridad citada no enseñaba co-formulaciones estables de hialuronidasa e inmunoglobulina el tal y como son reclamados en el nuevo pliego reivindicatorio.

Por lo tanto, consideramos que el documento D1 no es una anterioridad válida capaz de afectar los requerimientos de patentabilidad de la presente solicitud, toda vez que la materia reclamada es diferente a lo descrito en el estado del arte, y una persona medianamente versada en la materia tuvo que emplear habilidad inventiva para llegar a la solución técnica reivindicada.

Solicitamos entonces a Su 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. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi 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).

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.4687.87 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Reivindicaciones

1. Una composición estable formulada para administración subcutánea, en donde:

la composición estable es una co-formulación líquida
6 formulada en un volumen que es 10 mL a 700 mL;

la composición tiene un pH de entre 4 o aproximadamente 4 a 5 o aproximadamente 5, inclusive; y

la composición comprende:

a) inmunoglobulina (IG) a una concentración que es 10% p/v a 22% p/v, en donde la IG es de plasma humano y contiene
12 más de 95% de IgG;

b) una hialuronidasa PH20 a una concentración que es 50 U/mL a 500 U/mL y está presente en una relación de 100 Unidades de hialuronidasa por gramo (U/g) IG a 3000 U/g IG; y

c) una sal de cloruro de metal alcalino a una concentración de 0.05 M a 0.25 M,
18 por lo cual la co-formulación es estable a temperaturas hasta de 32° C durante por lo menos 6 meses.

2. La co-formulación estable, líquida de la reivindicación 1, en donde:

la hialuronidasa PH20 se selecciona de entre:

24 i) un PH20 humano, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en la SEQ ID NO:1 y el PH20 maduro se establece en la SEQ ID NO:2;

ii) un PH20 humano truncado que consiste de la secuencia

de aminoácidos establecida en cualesquiera de las SEQ ID NOS:4-9 o 47-48;

iii) un PH20 ovino, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en la SEQ ID NO: 27;

iv) un PH20 bovino, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en la SEQ ID NO:11;

v) un PH20 de macaco de Java, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en la SEQ ID NO:29;

vi) un PH20 de conejo, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en la SEQ ID NO:25;

vii) un PH20 de conejillo de indias, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en la SEQ ID NO:30;

viii) un PH20 de rata, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en la SEQ ID NO:31; y

ix) un PH20 de ratón, en donde la secuencia precursora de aminoácidos se establece en la SEQ ID NO:32.

18

3. La co-formulación estable, líquida de la reivindicación 1 o reivindicación 2, que comprende adicionalmente un estabilizador de aminoácido en una cantidad que es 0.1 M a 1 M.

24

4. La co-formulación estable, líquida de la reivindicación 3, en donde el estabilizador de aminoácido se selecciona de entre alanina, histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina.

5. La co-formulación estable, líquida de la reivindicación 3 o reivindicación 4, en donde el estabilizador de aminoácido es glicina o prolina.

6 6. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el estabilizador de aminoácido está en una cantidad que es 0.1 M, 0.15 M, 0.2 M, 0.25 M, 0.3 M, 0.35 M, 0.4 M, 0.45 M, 0.5 M, 0.6 M, 0.7 M o 0.75 M.

12 7. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el estabilizador de aminoácido está en una cantidad que es 0.25 M.

18 8. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la IG es 10% p/v, 11% p/v, 12% p/v, 13% p/v, 14% p/v, 15% p/v, 16% p/v, 17% p/v, 18% p/v, 19% p/v, 20% p/v, 21% p/v, o 22% p/v.

9. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la IG está entre en o aproximadamente 10% p/v a en o aproximadamente 20% p/v.

24

10. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la IG se purifica a partir de plasma humano mediante un método de purificación que

comprende fraccionamiento de alcohol.

11. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la IG se purifica mediante uno cualquiera o más de una precipitación de polietilenglico (PEG), cromatografía de intercambio iónico, 6 división enzimática, diafiltración o ultrafiltración.

12. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la IG se somete a una etapa de reducción vírica seleccionada de entre incubación a pH 4.0 con o sin pepsina, tratamiento de detergente 12 disolvente y nanofiltración.

13. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la IG contiene IgG, IgA y IgM.

18

14. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la sal de cloruro de metal alcalino se selecciona de entre KCl y NaCl.

15. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de 24 las reivindicaciones 1-14, en donde la sal de cloruro de metal alcalino es NaCl y el NaCl está a una concentración de 0.025 M, 0.03 M, 0.04 M, 0.05 M, 0.08 M, 0.09 M, 0.1 M, 0.15 M, 0.2 M, o 0.25 M.

16. La co-formulación estable, líquida de la reivindicación 15, en donde el NaCl está a una concentración de 0.15 M.

6 17. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la hialuronidasa PH20 es un PH20 humano truncado seleccionado de entre polipéptidos que consisten de la secuencia de aminoácidos establecida en cualesquiera de las SEQ ID NOS:4-9 o 47-48.

12 18. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la hialuronidasa PH20 se designa rHuPH20.

18 19. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la hialuronidasa PH20 está a una concentración que es 50 U/mL, 100 U/mL, 200 U/mL, 300 U/mL, 400 U/mL, o 500 U/ mL.

24 20. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la hialuronidasa PH20 está a una concentración que está en o aproximadamente 75 U/mL a en o aproximadamente 350 U/mL.

21. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la hialuronidasa PH20

está en una relación de 100 U/g IG, 150 U/g IG, 200 U/g IG, 250 U/g IG, 300 U/g IG, 400 U/g IG, 500 U/g IG, 600 U/g IG, 700 U/g IG, 800 U/g IG, 900 U/g IG, 1000 U/g IG, 1200 U/g IG, 1500 U/g IG, 1800 U/g IG, 2000 U/g IG, o 3000 U/g IG.

6 22. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde la relación de hialuronidasa PH20 a IG es 250 U/g a 1000 U/g o 250 U/g a 750 U/g.

12 23. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 que tiene un pH de 4.4 a 4.9 en forma concentrada.

18 24. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde la cantidad de IG en la composición está en un rango entre 1-200 g, 1-100 g, 10-100 g, 5-50 g, 6-50 g o 5-100 g.

24 25. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde la cantidad de IG en la composición es 1 gramo (g), 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 10 g, 20 g, 30 g, 40 g, 50 g, 60 g, 70 g, 80 g, 90 g, 100 g o 200 g.

26. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde la cantidad de hialuronidasa PH20 en la composición está entre 500 Unidades

a 500,000 Unidades o 1000 Unidades a 100,000 Unidades.

27. La co-formulación estable, líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde la cantidad de hialuronidasa PH20 en la composición es aproximadamente 500
6 Unidades, 1000 Unidades, 2000 Unidades, 5000 Unidades, 10,000 Unidades, 30,000 Unidades, 40,000 Unidades, 50,000 Unidades, 60,000 Unidades, 70,000 Unidades, 80,000 Unidades, 90,000 Unidades, o 100,000 Unidades.