

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	12-60193- -8	FECHA:	2015-01-30 09:11:59
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	8
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Asunto: Radicación: 12-60193- -8
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 926
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/049723				
Fecha de Presentación Internacional	21/09/2010				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad. No. 12-060193-00000-0000	12/Abril/2014
	Rad. No. 12-060193-00006-0000	22/octubre/2014
Reivindicaciones:	Rad. No. 12-060193-00000-0000	12/Abril/2014
	Rad. No. 12-060193-00006-0000	22/octubre/2014
Prioridad:	US61/244.353	21/Septiembre/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se estudiarán las reivindicaciones 1 a 48 de acuerdo al radicado 12-60193-00006-0000.

Título de la solicitud: "Formulaciones de ADAMTS13 liofilizadas y líquidas estabilizadas"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones estables útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la formación de trombos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación estabilizada acuosa de ADAMTS13 para liofilización, que comprende: (a) 0,05 mg/mL a 10 mg/ml de ADAMTS13; (b) 0 mM a 100mM de una sal farmacéuticamente aceptable, (c) 0,5 mM a 20 mM de calcio, (d) 2% a 6% de un azúcar y/o alcohol de azúcar; (e) un tensioactivo no iónico y un agente amortiguador para mantener el pH entre 6,0 y 8,0.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/00, 9/10, 38/43, 38/48.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-3, 14-15, 17-45 no son claras porque definen de manera incorrecta la proteína ADAMTS3, se le recuerda a la solicitante que las proteínas deben definirse de acuerdo a su secuencia de aminoácidos y ser nombradas de acuerdo a la sigla SEQ ID NO con su respectiva secuencia aminoacidica.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque la definiciones de un tensioactivo no iónico, amortiguador y azúcar, se refieren a un grupo de compuestos que tiene dicha funcionalidad, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación 7 no es clara ni se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo porque se refiere a un sinnúmero de posibles combinaciones de

alcoholes y azúcares que se puedan encontrar en la formulación, las cuales no se encuentran descritas se sugiere limitarse a una razonable generalización del tipo de composiciones que han sido obtenidas.

Las reivindicaciones 17-24 y 30-41 no son claras porque hacen referencia a la estabilidad de la formulación y al valor de la actividad durante el tiempo, que es un resultado a alcanzar y no define la composición puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 24-26 no son claras ni se encuentran sustentadas en el capítulo descriptivo porque hacen alusión a pureza de la proteína utilizando la expresión “al menos” es relativo por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término o rango concreto.

La reivindicación 43 no es clara ni se encuentra sustentada porque el término “derivado biológicamente activo” es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica y generaría un sin número de posibles moléculas que no se encuentran sustentadas. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.

Las reivindicaciones 47 y 48 no son claras ni se encuentran sustentadas porque a pesar de que se encabezan por el término Kit no lo caracterizan de manera adecuada, considerando que un kit es comprendido por dos unidades funcionales independientes, se sugiere eliminar del capítulo reivindicatorio.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 21 de septiembre de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US20060205661	“Novel albumin-free factor VIII formulations”	14/Septiembre/2006
D2	WO2003016492	“ADAMTS13 GENES AND PROTEINS AND VARIANTS, AND USES THEREOF”	27/Febrero/2003
D3	JP2007174978	METHOD FOR STABILIZING ADAMTS13	12/Julio/2007

El documento D1¹ divulga composiciones farmacéuticas líquidas o liofilizadas estables, que comprenden un factor proteínico, cloruro de sodio, iones de calcio, polisorbato 80 y un azúcar o alcohol de azúcar (Resumen y Pág. 3, Párr. [0030-0032]).

1 Url: <http://www.google.com/patents/US20060205661>

El documento D2² enseña composiciones que comprenden ADAMTS13, cloruro de sodio, lauril sulfato de sodio y manitol (Resumen y Pág. 78, Capítulo VII).

El documento D3³ revela una composición que contiene ADAMTS 13 junto a un ion divalente, con estabilidad mejorada y útil en el tratamiento de enfermedades asociadas a la formación de trombos.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 43 consiste en “Un método para fabricar una formulación estabilizada de ADAMTS13, que comprenden las etapas de (a) expresar una proteína ADAMTS13, o un derivado biológicamente activo de la misma, en una celula cultivada en un medio que comprenden zinc a una concentración de 2um a 12 um y calcio a una concentración de 0m5 mM a 1,5 mM, purificar la proteína ADAMTS13 y preparar una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Un método para obtener una composición de ADAMTS 13	Un método para obtener una composición de ADAMTS 13
Expresar una proteína ADAMTS 13	Expresar una proteína ADAMTS 13 en una línea celular CHO, BHK, (Pág. 50 -52)
Purificar la proteína	Purificar la proteína (Pág. 50 -52)
Preparar la formulación	Preparar la formulación (Pág. 78-79)

Las características esenciales del método de la reivindicación 43 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña un método obtención de composiciones de ADAMTS 13, que comprende expresar un ácido nucleico que codifica la proteína ADAMTS 13 en una línea celular CHO ó BHK,(Pág. 50 -52), seguido de un proceso de purificación y preparación de una formulación útil en el tratamiento de desórdenes de la coagulación (Pág. 50 -52).

En consecuencia, la reivindicación 43 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 44-46 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

2Url:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03016492A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20030227&DB=&locale=en_EP
3Url:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=JP&NR=2007174978&KC=&locale=en_EP&FT=E

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Una formulación estabilizada acuosa de ADAMTS13 para liofilización, que comprende: (a) 0,05 mg/mL a 10 mg/ml de ADAMTS13; (b) 0 mM a 100mM de una sal farmacéuticamente aceptable, (c) 0,5 mM a 20 mM de calcio, (d) 2% a 6% de un azúcar y/o alcohol de azúcar; (e) un tensioactivo no iónico y un agente amortiguador para mantener el pH entre 6,0 y 8,0”*

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Formulación	Formulación	Formulación
0,05mg a 10mg/ml de ADAMTS13	ADAMTS13 a dosis efectivas (Pág. 81)	No menciona
0mM a 100 mM de una sal	Sales farmacéuticamente aceptables como cloruro de sodio (Pág. 81)	100 mM a 300mM de NaCl (Párr. [0015])
0,5 mM a 20 mM de calcio	Cloruro cálcico (Suero de Ringer) (Pág. 79)	1mM -5Mm de sal de calcio (Párr. [0016])
2% a 6% azúcar o alcohol	0,1% a 2% sucrosa y 2,0 % manitol (Pág. 81)	Sucrosa o tetralosa 1% al 4% (Párr. [0016])
Un tensioactivo no iónico	No menciona	Polisobarto 20, polisorbato 80, Pluronic F68, or Brij 35 (Párr. [0005])
pH 6,0 – 8,0	pH de 4,5 a 5,5 combinada al momento del uso con otros buffers (Pág. 81)	pH 6,0 – 8,0 Histidina p H 7,0 a 7,2(Párr. [0017])

Nivel inventivo D2 y D1

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una composición farmacéutica liofilizada para reconstitución acuosa que comprende una cantidad efectiva de la proteína ADAMTS13 (Pág. 81), junto a sales farmacéuticamente aceptables como: el cloruro de sodio (Pág. 81) y el cloruro cálcico (Pág. 79), cantidades del 0,1% al 2% sucrosa junto a un 2,0 % manitol (Pág. 81) que presentan valores de pH de 4,5 a 5,5 (Pág. 81).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones del documento D2 consiste en que la composición de la solicitud comprende un tensioactivo de carácter no iónico.

El efecto que logra el incluir tensioactivo no iónico es que mejorar la estabilidad de composiciones útiles en el tratamiento enfermedades asociadas a la formación de trombos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones del documento D2 para

obtener composiciones con estabilidad mejorada”.

Sin embargo, la utilización de tensioactivos no iónicos para mejorar la estabilidad, ya está divulgada en el documento D1 que se refiere composiciones farmacéuticas que comprenden el factor VII de coagulación, útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a desordenes de coagulación que comprenden tensioactivos no aniónicos para mejorar su estabilidad (Párr. [0005]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los tensioactivos no iónicos del documento D1 en las composiciones divulgadas en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Por su parte las reivindicaciones 2-42 y 47-48 no mencionan características adicionales se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Nivel inventivo D3 y D1

Características esenciales	D1	D3
Formulación	Formulación	Formulación
0,05mg a 10mg/ml de ADAMTS13	No menciona	ADAMTS13 a cantidades efectivas
0mM a 100 mM de una sal	100 mM a 300mM de NaCl (Párr. [0015])	100mM de sales (Párr. [0015])
0,5 mM a 20 mM de calcio	1mM -5Mm de sal de calcio (Párr. [0016])	3-20mM de Calcio (Párr. [0009])
2% a 6% azúcar o alcohol	Sucrosa o tetralosa 1% al 4% (Párr. [0016])	Manitol (Párr. [0010])
Un tensioactivo no iónico	Polisobarto 20, polisorbato 80, Pluronic F68, or Brij 35 (Párr. [0005])	Polisobarto 20, polisorbato 80 (Párr. [0010])
pH 6,0 – 8,0	pH 6,0 – 8,0 Histidina (Párr. [0017])	pH 6,0 – 8,0 (Párr. [0009])

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque revela una composición que contiene ADAMTS 13 junto a un ion divalente, con estabilidad mejorada y útil en el tratamiento de enfermedades asociadas a la formación de trombos. Donde adicionalmente el documento divulga la importancia del ion divalente en la estabilidad térmica de las composiciones que comprende la proteína ADAMTS 13 (Párr. [0009]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones del documento D3 consiste en que la composición de la solicitud comprende un azúcar.

El efecto que se logra al incluir azúcar es mejorar la estabilidad de composiciones útiles en el tratamiento enfermedades asociadas a la formación de trombos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones del documento D3 para obtener composiciones con estabilidad mejorada”.

Sin embargo, la utilización de azúcares para mejorar la estabilidad, ya se encontraba divulgada en el documento D1 que se refiere composiciones farmacéuticas que comprenden el factor VII de coagulación junto a sucrosa o tetralosa 1% al 4% (Párr. [0016]), útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a desordenes de coagulación que comprenden la formación de trombos (Párr. [0005]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los azúcares del documento D1 en las composiciones divulgadas en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Por su parte las reivindicaciones 2-42 y 47-48 no mencionan características adicionales se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2003016492	43-46	Novedad
D1	US20060205661	1-42 y 47-48	Nivel inventivo
D2	WO2003016492	1-42 y 47-48	Nivel inventivo
D3	JP2007174978	1-42 y 47-48	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a D1

1. El señor solicitante argumenta que “ *En primera instancia, se tiene que D1 divulga formulaciones de FVIII y no de ASAMTS13, como en la presente invención, lo cual indica que de por sí ambas formulaciones son químicamente diferentes, por tanto aquellas formulaciones que son estabilizadores de proteínas, por lo general son funcionales y efectivas*

para una proteína en específico, de hecho no existe hasta el momento, una que lo sea para varias proteínas, lo cual es un concepto que debe saber una persona del oficio versada en la materia (..)"

Se aclara que sí bien el documento D1, no divulga la proteína ASAMTS13 en una formulación acuosa este documento sí enseña las ventajas asociadas al uso de tensioactivos de carácter no iónico en formulaciones que comprenden proteínas con baja peso molecular similares a la ASAMTS13. Adicionalmente, el documento D3 si divulga formulaciones que comprenden ASAMTS13 útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la formación de trombos a las cantidades reivindicadas en la solicitud.

Argumentos con respecto a D2

1. El señor solicitante sostiene *"En lo que concierne al documento D2, se tiene que en el párrafo que cita el señor Examinador en referencia a éste documento, siendo éste (página 30, líneas 5-13 y página 78, sección VII), no se menciona una concentración específica de NaCl, contrario a la afirmación del señor Examinador. Por otro lado, también se observó que dicho documento tampoco hace referencia a un manitol específico, concentraciones de los tensioactivos, presencia de calcio (tal y como el mismo Examinador (...)"*

Se aclara que no es así porque el documento D2, revela que la formulación que comprende ADAMTS13 a dosis efectivas (Pág. 81), puede contener cloruro cálcico (Suero de Ringer) (Pág. 79). Donde es bien conocido por las personas normalmente versadas en la materia que el suero de Ringer comprende una cantidad de 34mg de cloruro de sodio por cada 100mL de solución. En consecuencia el documento D2 sí revela las cantidades de cloruro de calcio presentes en las formulaciones de la solicitud.

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo o novedad

1. El señor solicitante reitera que *" Los inventores de la presente solicitud han encontrado que al mantener la formulación de ADAMTS13 a un pH neutro, 6.0-8.0, ésta presenta mayor estabilidad de almacenamiento, en comparación con formulaciones que se encuentran bajo pH más ácidos, como por ejemplo entre 4,5 y 5,5"*

Se aclara a la solicitante que el documento D3, sí enseña composiciones de ADAMTS13 junto a un ion divalente, con estabilidad mejorada y útil en el tratamiento de enfermedades asociadas a la formación de trombos. Donde adicionalmente el documento D3 divulga la importancia del ion divalente en la estabilidad térmica de las composiciones que comprende la proteína ADAMTS 13 y el uso de pHs entre 6.0 – 8.0 para favorecer la estabilidad (Párr. [0009]).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-02-03

Elaboró: Diego Armando Galvis Sanchez
Revisó: Sandra Carolina Crespo