

MARIN SANTACRUZ & ASOCIADOS SAS

Señor Jefe de la
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-159374- -00006-0000

Fecha: 2014-02-03 08:39:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 9

Trámite 11 Evento 378 Actuación 449

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN FIJADA EN LISTA 44 DEL 05 DE NOVIEMBRE DE 2013

Referencia : Expediente No. 13.159374
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE
TENECTEPLASA"
Solicitante : GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LTD.

1. Yo, Germán Marín Ruales, en mi calidad de apoderado de la sociedad **GENNOVA BIOPHARMACEUTICALS LTD.** atentamente doy respuesta a la oposición presentada por la sociedad Laboratorio Franco Colombiano S.A.S. LAFRANCOL S.A.S. el día 29 de octubre de 2013:

2. A LAS PRETENSIONES

Solicito al Despacho desestimar por completo la pretensión del opositor, puesto que la solicitud de patente contenida en el presente expediente cumple a cabalidad todos y cada uno de los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14 y siguientes de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, conforme se demuestra en el presente escrito.

3. A LOS FUNDAMENTOS

Acerca de los fundamentos invocados por el opositor, estos serán tratados en el orden con que aparecen en el escrito de oposición, bajo el acápite titulado "III: Fundamentos de la Oposición":

3.1. Con respecto a la observación del opositor relacionada con que las composiciones y formulaciones farmacéuticas objeto de la solicitud ya se

encontraban en el libro "The Merck Index" y que la molécula Tenecteplasa tiene la patente No. WO9324635, aclaro que la invención, tal y como se reclama en la presente solicitud, si cumple con los requisitos de patentabilidad y no se encuentra anticipada por las publicaciones mencionadas por el opositor.

3.2. En cuanto a la observación dirigida a que el principio activo Tenecteplasa se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable, es de señalar que dicho libro The Merck Index (de ahora en adelante D1) proporciona información general sobre Tenecteplasa como una molécula.

Se debe hacer énfasis en el hecho de que el objeto de la invención es:

- Identificar la cantidad segura y efectiva de Tenecteplasa para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo (ACVIA) en pacientes humanos a través del desarrollo de formulaciones de Tenecteplasa que sean seguras y efectivas en el tratamiento del ACVIA.

En particular, la Reivindicación 1 de la presente invención se refiere a:

- Una composición farmacéutica como una inyección intravenosa de bolo para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en pacientes humanos que comprende:
 - a) una cantidad efectiva y segura de Tenecteplasa, que es preparada por un proceso de fermentación basado en la perfusión continua;
 - b) un amortiguador inorgánico aceptable farmacéuticamente;
 - c) agentes estabilizadores aceptables farmacéuticamente; y
 - d) opcionalmente, un portador aceptable farmacéuticamente.

Es claro que el documento D1 no divulga nada acerca de una composición como se encuentra en la invención (reivindicaciones 1 a 9) y/o kit farmacéutico que comprende Tenecteplasa según se contempla en la reivindicación 10 y siguientes.

En particular, es de señalar que la presente invención divulga una composición y/o kit farmacéutico seguro y eficaz que comprende: Tenecteplasa, un amortiguador y agentes estabilizadores. La dosis segura y eficaz de Tenecteplasa (desde 0,10 hasta 0,24 mg/kg de peso corporal) ha sido descrita en la presente invención y sobre esta información no hay ninguna indicación en el documento D1 mencionado por el opositor.

Además, D1 no describe que la Tenecteplasa utilizada en la composición/kit de la invención se prepara mediante un proceso de fermentación basado en la perfusión continua.

Por las razones anteriormente expuestas, y en vista de las características distintivas de la composición y/o kit farmacéutico que comprende Tenecteplasa de la presente invención, se concluye que la invención es nueva frente a las

divulgaciones contenidas en el libro The Merck Index (D1) citado por el opositor.

3.3. En cuanto a la alegada falta de novedad de la presente invención en virtud de la publicación de patente WO9324635 (en adelante D2) que, según el opositor, es la patente concedida para la Tenecteplasa, es relevante señalar que dicha publicación no afecta la novedad de la presente invención por cuanto no anticipa su objeto dado que D2 da a conocer variantes de un activador tisular del plasminógeno (t-PA) que están glicosiladas en cualquiera de las posiciones 103-105, y están desprovistos de estructura funcional del carbohidrato en la posición 117 de la secuencia de aminoácidos t-PA humano de tipo salvaje.

En particular, D2 describe un método general para preparar la Tenecteplasa y sus variantes por glicosilación de polipéptidos unidos a N- o unidos a O-. Además, las variantes descritas en D2 contienen al menos una secuencia de aminoácidos que tiene el potencial de proporcionar la glicosilación a través de unión con N- u O- en cualquiera de las posiciones de los aminoácidos 103, 104 y 105 del t-PA humano tipo salvaje.

Es de señalar que D2 no da a conocer que la Tenecteplasa se preparó por la técnica de fermentación basada en la perfusión continua. Además, D2 no describe ninguna posible relación de los diversos excipientes con respecto al otro componente o con respecto al ingrediente activo para llegar a una formulación eficaz. Aún más, D2 no menciona nada sobre el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en ser humano por medio de la utilización de una dosis segura y eficaz de Tenecteplasa.

En consecuencia, se puede evidenciar que la presente invención es novedosa frente a lo divulgado en el documento D2.

3.4. Con relación a la observación de falta de nivel inventivo alegada por el opositor con fundamento en la publicación realizada en el documento D1, el solicitante aclara que este documento D1 no sugiere ni enseña la preparación de Tenecteplasa por la técnica de fermentación basada en la perfusión continua, y tampoco muestra una composición y/o kit tal y como se reclama en la presente invención, en el cual el ingrediente activo es la Tenecteplasa.

En segundo lugar, D1 no contiene información que le permita a una persona con experiencia ordinaria en la técnica de preparaciones farmacéuticas, para que pueda preparar una formulación segura y eficaz que contenga Tenecteplasa para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en humanos.

3.5. El opositor argumenta en su escrito que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en el documento D2. En respuesta a esta observación, el solicitante aclara que D2 no sugiere ni enseña la preparación de Tenecteplasa por la técnica de

4

fermentación basada en la perfusión continua, siendo la Tenecteplasa el ingrediente activo de la composición/kit objeto de la solicitud que, dicho sea de paso, tampoco se sugiere en el documento D2.

El Tribunal Andino de Justicia estableció que en el caso de invenciones que dentro de su ámbito de protección presentaran combinación o mezcla de elementos conocidos, no se podía concluir instantáneamente la falta de nivel inventivo, ya que siempre se debe analizar el caso concreto.

Particularmente, el Tribunal señala lo siguiente:

"De manera que la oficina de patentes respectiva al realizar un análisis del nivel inventivo de agregaciones, de combinaciones o de mezclas de elementos conocidos, debe establecer si con el estado de la técnica al momento de la solicitud, el objeto a patentarse no era obvio ni evidente para un técnico medio en la materia. No resulta acorde con el espíritu de la normativa sobre patentes, que de un simple análisis consistente en que si el producto se genera de elementos conocidos, se concluya per sé que no tiene nivel inventivo.

Una combinación de elementos conocidos, dependiendo del caso particular, debe ser novedosa, con altura inventiva y susceptible de aplicación industrial; es decir, debe cumplir los tres requisitos que establece la norma comunitaria, sin que quepa necesariamente hacer dicho análisis en relación con cada componente cuando se trata de patentar este tipo de mezclas o combinaciones."¹ (subrayado fuera de texto)

Es decir, el hecho de que las reivindicaciones 1 a 9 se relacionen con una composición que contiene Tenecteplasa, que es compuesto conocido, el uso de este componente junto con los otros componentes que se reclaman en la invención, no necesariamente convierte a la invención y los resultados obtenidos en evidentes para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

Adicionalmente, D2 no sugiere ni enseña el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en humanos con una composición y/o kit como el de la invención. Más aún, el documento D2 no contiene ninguna mención dirigida a la dosis segura y efectiva de Tenecteplasa que se debe utilizar para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en humanos.

El estudio descrito en D2 se limita a desarrollar un ensayo de lisis de coágulo en conejos. Además, D2 no sugiere la relación óptima de los diversos excipientes

¹ Proceso 20-IP-2012 Interpretación prejudicial de los artículos 14, 18, 34 y 37 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina solicitada por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sección Primera. Patente de invención: "PROCESO PARA LA FIJACIÓN DE SIGNOS DE IDENTIFICACIÓN POLIMÉRICOS SOBRE UN SUSTRATO Y SUS DIFERENTES FORMAS". Proceso Interno N° 2008-00006.

entre sí y también con respecto a los ingredientes activos. Como es bien sabido, la relación de los diversos excipientes entre sí y también la relación con respecto a los ingredientes activos dentro de una composición, juega un papel muy importante en la seguridad y la eficacia de la composición.

Es de señalar que, en la presente solicitud de patente en Colombia se prepararon diversas formulaciones de Tenecteplasa con relaciones que van desde 0,10 a 0,24 mg/ml por vial de 10 ml en forma liofilizada. Los inventores del presente caso desarrollaron una composición particular con proporciones específicas de 0,20 mg/ml por 10 ml la cual demostró ser eficaz para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo a partir de las diversas composiciones, con varias proporciones de excipientes, que fueron probadas en el desarrollo de la invención, junto con los resultados de ensayos clínicos.

Agradezco que el Examinador tenga en cuenta el ensayo que se muestra en el Ejemplo 8 y los resultados proporcionados en la Tabla 1 y 2 de la especificación originalmente presentada en donde se menciona que:

*"La mejoría de las calificaciones del NIH-SS de ≥ 4 fue considerada como una **mejoría clínicamente importante** (Tabla 2). El grupo de 0,2 mg/kg mostró una incidencia más alta de eficacia en este parámetro a las 24 horas (**80,95%**), que aumentó a **95,24%** en el día 7. (...) Usando el criterio más estricto de mejoría de la calificación NIH-SS de >8 (Tabla 3), el grupo de 0,2 mg/kg mostró un **aumento estadísticamente importante en la incidencia de mejoría** en el día 7 ($p=0,015$), que confirmó que la dosis de 0,2 mg/kg es preferible. La **eficacia de la TNK a 0,2 mg/kg IV** para una calificación NIH-SS >4 fue vista en el **80,95%** de los pacientes **comparada con el 49,51%** en el estudio JACT [Stroke 2006; 37(7): 1810-5] con **alteplasa a 0,6 mg/kg IV** ($p=0,0087$), y **46,52%** en el estudio NINDS [NEJM 1995; 333(24): 1581-87] con **alteplasa a 0,9 mg/kg IV** ($p=0,0043$), y **65,5%** en un estudio de la India [Ann Indian Acad Neurol 2008; 11: 221-4] **con alteplasa a 0,9 mg/kg IV** ($p=0,0172$). Estos datos mostraron que la dosis de 0,2 mg/kg IV de TNK tiene una eficacia significativamente mejor que la alteplasa." (Subrayado fuera de texto).*

Es del caso mencionar que en vista de las enseñanzas de D2 y/o D1, una persona con experiencia ordinaria en la técnica no habría estado motivada para llegar a la composición/kit como se reivindica en la presente invención que presenta las siguientes características distinguibles esenciales:

- El ingrediente activo (Tenecteplasa) se prepara por la técnica de fermentación basada en la perfusión continua;
- Composición segura y eficaz para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en el ser humano; y

- Una composición que contiene un ingrediente activo (Tenecteplasa) y excipientes en una proporción determinada.

3.6. En respuesta al argumento del opositor que se refiere al hecho de que la presente invención contiene reivindicaciones relacionadas con métodos de tratamiento los cuales no se consideran invenciones, el solicitante desea aclarar que ninguna de las 15 reivindicaciones originalmente presentadas se refieren a un método de tratamiento como lo asevera el opositor. En particular, las reivindicaciones 1 a 9 se refieren a una composición farmacéutica caracterizada por sus componentes y proporción dentro de la composición lo cual corresponde a materia patentable según la Decisión 486; y las reivindicaciones 10 a 15 se relacionan con un kit el cual es un producto identificado por los elementos que lo componen (vial e instrucciones de uso) lo cual es patentable de acuerdo con la legislación colombiana.

3.7. El solicitante desea aprovechar esta oportunidad para presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado en el cual todas sus reivindicaciones son novedosas e inventivas frente a las divulgaciones de D1 y D2. Para tal efecto, presento un Capítulo Reivindicatorio Modificado con las modificaciones visibles y otro con las modificaciones incorporadas.

4. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la Superintendencia de Industria y Comercio o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 13 A No. 89-38 Oficina 328 de esta ciudad.

Del Despacho,

Señor Jefe,



GERMAN MARIN RUALES

T.P.A. No. 64239

marinsantacruz@marinsantacruz.com

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica como una inyección intravenosa de bolo para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en pacientes humanos que comprende:
 - a. 0,10 a 0,24 mg/kg de peso corporal de tenecteplasa;
 - b. un amortiguador inorgánico aceptable farmacéuticamente;
 - c. agentes estabilizadores aceptables farmacéuticamente seleccionados del grupo que consiste de L-arginina y polisorbato; y
 - d. opcionalmente, un portador aceptable farmacéuticamente,en donde el ratio de la tenecteplasa al amortiguador inorgánico es de 1:3,4
en donde dicha composición está caracterizada en que dicha tenecteplasa se prepara por un proceso de fermentación continua basado en la perfusión usando células del ovario del hámster chino.
2. Una composición de la reivindicación 1 en donde la cantidad de tenecteplasa es de aproximadamente 0,20 mg/kg de peso corporal cuando es administrada.
3. Una composición de la reivindicación 1 en el que el amortiguador usado es preferiblemente un amortiguador de ácido fosfórico/fosfato.
4. Una composición de la reivindicación 1, en donde el agente estabilizador es una combinación de 11 partes de L-arginina y 0,086 partes de polisorbato.
5. Una composición de la reivindicación 1 en el que los componentes se liofilizan para convertirlos en polvo para su reconstitución con agua para inyección antes de su uso.
6. Una composición de la reivindicación 1 en el que la dosis total de la composición se administra como un bolo intravenoso en 10 segundos dentro de 6 horas del inicio del accidente cardiovascular.
7. Un kit farmacéutico que comprende:
 - (a) una ampolla que contiene una formulación de tenecteplasa liofilizada; e
 - (b) instrucciones para usar la fórmula para tratar el accidente cerebrovascular isquémico agudo en pacientes humanos por medio de administrar la dosis de tenecteplasa no más de 0,20 mg/kg de peso corporal proporcionada como un bolo intravenoso dentro de un plazo de 10 segundos.
8. Un kit de la reivindicación 7 en donde la cantidad de tenecteplasa es aproximadamente 2 mg/mL cuando se reconstituye con agua para su inyección.
9. Un kit de la reivindicación 7 en donde la dosis total se administra como bolo intravenoso dentro de 6 horas del inicio del accidente cerebrovascular isquémico agudo.

- 10. Un kit de la reivindicación 7 en el que la cantidad óptima de tenecteplasa para la dosis del bolo es aproximadamente 0,20 mg/kg de peso corporal.
- 11. Un kit de la reivindicación 7 en el que la dosis total se da como un bolo no más de 10 segundos.
- 12. Una composición farmacéutica de tenecteplasa y kit de la misma sustancialmente como se describe con referencia a los ejemplos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica como una inyección intravenosa de bolo para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en pacientes humanos que comprende:
 - a. 0,10 a 0,24 mg/kg de peso corporal una cantidad efectiva y segura de tenecteplasa, que es preparada por un proceso de fermentación basado en la perfusión continua;
 - b. un amortiguador inorgánico aceptable farmacéuticamente;
 - c. agentes estabilizadores aceptables farmacéuticamente seleccionados del grupo que consiste de L-arginina y polisorbato; y
 - d. opcionalmente, un portador aceptable farmacéuticamente,
en donde el ratio de la tenecteplasa al amortiguador inorgánico es de 1:3,4
en donde dicha composición está caracterizada en que dicha tenecteplasa se prepara por un proceso de fermentación continua basado en la perfusión usando células del ovario del hámster chino.
2. ~~Una composición de la reivindicación 1 en el que la dosis efectiva y segura de tenecteplasa es de aproximadamente 0,10 a 0,24 mg/kg de peso corporal cuando es administrada.~~
3. 2. ~~Una composición de la reivindicación 1 en donde el que la cantidad dosis efectiva y segura de tenecteplasa es de aproximadamente 0,20 mg/kg de peso corporal cuando es administrada.~~
4. ~~Una composición de la reivindicación 1 en el que la tenecteplasa se prepara en un sistema continuo de fermentación por perfusión usando células del ovario del hámster chino.~~
5. 3. ~~Una composición de la reivindicación 1 en el que el amortiguador usado es preferiblemente un amortiguador de ácido fosfórico/fosfato.~~
6. 4. ~~Una composición de la reivindicación 1, en donde el que el agente estabilizador usado es una combinación de 11 partes de preferiblemente la L-arginina y 0,086 partes de polisorbato.~~
7. ~~Una composición de la reivindicación 1 en el que otro agente estabilizador usado es preferiblemente un polisorbato.~~
8. 5. ~~Una composición de la reivindicación 1 en el que los componentes se liofilizan para convertirlos en polvo para su reconstitución con agua para inyección antes de su uso.~~
9. 6. ~~Una composición de la reivindicación 1 en el que la dosis total de la composición se administra como un bolo intravenoso en 10 segundos dentro de 6 horas del inicio del accidente cardiovascular.~~
10. 7. ~~Un kit farmacéutico que comprende:~~
 - (a) una ampolleta que contiene una ~~una~~ fórmula ~~una~~ de tenecteplasa liofilizada; e
 - (b) instrucciones para usar la fórmula para tratar el accidente cerebrovascular isquémico agudo en pacientes humanos por medio de administrar la dosis de tenecteplasa de no más de 0,20 mg/kg de peso corporal proporcionada como un bolo intravenoso dentro de un plazo de 10 segundos.
11. 8. ~~Un kit de la reivindicación 7 en donde el que la cantidad de tenecteplasa es aproximadamente 2 mg/mL cuando se reconstituye con agua para su inyección.~~
12. 9. ~~Un kit de la reivindicación 7 en donde el que la dosis total se administra como bolo intravenoso dentro de las 6 horas del inicio del accidente cerebrovascular isquémico agudo.~~
13. 10. ~~Un kit de la reivindicación 7 en el que la cantidad óptima de tenecteplasa para la dosis del bolo es aproximadamente 0,20 mg/kg de peso corporal.~~
14. 11. ~~Un kit de la reivindicación 7 en el que la dosis total se da como un bolo no más de 10 segundos.~~
15. 12. ~~Una composición farmacéutica de tenecteplasa y kit de la misma sustancialmente como se describe con referencia a los ejemplos.~~