

MARIN SANTACRUZ & ASOCIADOS SAS

mt

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-159374-00008-0000
Fecha: 2015-04-01 11:28:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Trámite 11 Evento 378 Actuación 523

RESPUESTA A REQUERIMIENTO No. 15833 FIJADO EN LISTA NO. 01 DEL 06 DE ENERO DE 2015

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.** según poder que radiqué junto con la solicitud, atentamente doy respuesta al examen de patentabilidad notificado el día 06 de enero de 2015 dentro del término legal:

2. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD (Art 20 D 486 literal (d))

2.1. El Examinador objeta las reivindicaciones 7 a 11 por cuanto hacen referencia a un método para tratar un accidente cardiovascular con las composiciones reclamadas en las reivindicaciones 1 a 6.

2.2. En respuesta a esta observación, la solicitante desea eliminar las reivindicaciones 7 a 11 del pliego reivindicatorio.

3. DE LA SOLICITUD DE PATENTE – REIVINDICACIONES (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

3.1. En respuesta a la observación dirigida a las reivindicaciones encabezadas como kit-de-partes, la solicitante aclara que ha desistido de dichas reivindicaciones.

3.2. Para atender a la observación del Examinador dirigida a la utilización de las expresiones "0,10 a 0,24 mg/kg de peso corporal de tenecteplasa" y "para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en pacientes humanos" de la reivindicación 1; la solicitante ha eliminado la expresión "para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en pacientes humanos" de la reivindicación 1; la expresión referente a las dosis del compuesto la ha usado para conformar una nueva reivindicación 2, según el Capítulo Reivindicatorio adjunto.

3.3. El Examinador objeta la claridad de la reivindicación 1 debido a la utilización de dos enlaces gramaticales. Para atender a esta observación, la solicitante ha eliminado la frase: "está caracterizada en que dicha tenecteplasa" de la reivindicación.

3.4. El Examinador considera que la reivindicación 1 no es clara ni concisa porque la utilización de las expresiones "un amortiguador inorgánico aceptable farmacéuticamente" y "un portador aceptable farmacéuticamente", refiriéndose a los elementos constituyentes de una composición, no son limitativas y son imprecisas. Para solucionar esta observación, la solicitante ha decidido incluir la característica de la reivindicación 3, dentro de la reivindicación 1 y de esta manera, mostrar en la reivindicación 1 que el amortiguador es un amortiguador de ácido fosfórico/fosfato. Sin embargo, con respecto a la frase "un portador aceptable farmacéuticamente", considero que el uso de esta frase es una práctica normal en la redacción de las reivindicaciones en el ámbito farmacéutico y se hace con el propósito de incluir un vehículo o portador en la reivindicación referida a la composición farmacéutica; restringir este portador a uno en particular, limitaría innecesariamente el alcance de la invención y en consecuencia, se insiste en el uso de esta expresión.

3.5. La solicitante ha decidido eliminar la palabra "opcionalmente" de la Reivindicación 1 aceptando de esta forma la sugerencia del Examinador con respecto a este término.

3.6. Para dar respuesta a la observación del Examinador con respecto a que la reivindicación 1 va más allá del contenido divulgado en la descripción, la solicitante incluyó en dicha reivindicación 1 los valores referentes a las proporciones de cada uno de los componentes expresados en partes. La modificación anterior tiene sustento en la formulación que se muestra como ejemplo 6 en la especificación. De esta manera, la observación queda superada.

3.7. El Examinador objeta las reivindicaciones 1 y 5 debido al uso de las expresiones "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" y "en el que los componentes se liofilizan para convertirlos en polvo para su reconstitución con agua para inyección antes de su uso" argumentando que estas características

no corresponden a características técnicas esenciales de una reivindicación de producto, sino que corresponden a otra categoría inventiva (procedimiento).

En respuesta a esta observación, se modifica la reivindicación 5 para incluir características referidas a la composición.

Sin embargo, se insiste en el uso de la frase "dicha tenecteplasa se prepara por un proceso de fermentación continua basado en la perfusión usando células del ovario del hámster chino" de la reivindicación 1, por cuanto dicha reivindicación está dirigida a proteger una composición farmacéutica por medio de sus componentes y proporción de los mismos dentro de la composición; por lo tanto, el mencionar que uno de los componentes se prepara por cierto procedimiento no indica que el compuesto de la reivindicación esté siendo mal caracterizado por cuanto, insisto la reivindicación 1 se refiere a una composición farmacéutica caracterizada por cuatro componentes con sus rangos específicos.

3.8. Atendiendo a la observación del Examinador, se ha eliminado la reivindicación 12 del pliego reivindicatorio.

3.9. Adicionalmente, se corrigió la traducción de la palabra en inglés "*ratio*" por "relación" en lugar de "radio".

3.10. En consecuencia, presento un nuevo pliego reivindicatorio en su versión en limpio y en una versión con los cambios resaltados para facilidad en el análisis.

4. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

El Examinador considera que los siguientes documentos afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 6 de la solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	No aplica	"TNKase TM Tenecteplase recombinant"	11/marzo/2010
D2	Br J Ophthalmol 2004; 88:573-578.	"Retinal toxicity of intravitreal tenecteplase in the rabbit"	Abril/2004

En respuesta a estas observaciones del Examinador, el solicitante presenta los siguientes comentarios:

4.1. Objeto de la presente invención

En primer lugar, se debe aclarar que la invención que solicita protección vía patente en Colombia se refiere a una formulación mejorada y más eficaz de tenecteplasa (TNK) para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en humanos. Este nuevo tratamiento es seguro y de fácil administración en un corto período de tiempo. La tenecteplasa utilizada para la

preparación de las formulaciones objeto de la invención se obtuvo empleando el **sistema de fermentación continua a base de perfusión, este sistema no ha sido utilizado anteriormente para preparar la proteína tenecteplasa.**

Otro objeto de la presente invención ha sido **realizar ensayos clínicos para identificar la cantidad de tenecteplasa que sería segura y eficaz para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en humanos.**

La producción de la tenecteplasa se realizó por medio de la tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino en un sistema de fermentación continua a base de perfusión. Este método proporcionó **una producción a gran escala de la proteína con mayor calidad y cantidad,** además de ser **escalable para aplicaciones industriales.** La línea celular recombinante que produce la tenecteplasa como una proteína secretada se preparó y se seleccionó para la tenecteplasa deseada que se utilizaría en las formulaciones de tenecteplasa para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en humanos. Estas formulaciones, que tienen diferentes cantidades de tenecteplasa fueron probadas en un entorno clínico para identificar la cantidad segura y eficaz de tenecteplasa requerida para el tratamiento óptimo de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en humanos. Para este propósito, se prepararon varias formulaciones de la solución de tenecteplasa en el intervalo desde **0,10 hasta 0,24 mg/ml** en forma liofilizada. En un tipo de formulación, la tenecteplasa se formula con excipientes tales como L-arginina, ácido fosfórico y polisorbato-20 para obtener un polvo liofilizado. Los excipientes se emplean en diferentes proporciones definidas para obtener la formulación deseada. Se evaluaron diferentes formulaciones con varias cantidades de tenecteplasa (0.10, 0.14, 0.18, 0.20, y 0.24) y excipientes en varias proporciones para la seguridad y eficacia de la formulación de tenecteplasa para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos en humanos. Después de la realización de estos ensayos se encontró que la formulación de 0,2 mg/ml demostró mayor incidencia de eficacia a las 24 horas y después de 7 días, en comparación con las otras formulaciones evaluadas.

4.2. La presente invención es novedosa con respecto a la publicación D1.

Con respecto a la observación de falta de novedad debido a la previa divulgación del documento D1, considero que la materia objeto de la presente solicitud es novedosa en vista de dicho documento.

El documento D1 denominado "TNKase TM Tenecteplase recombinant" ofrece información de prescripción relacionada con el producto. Particularmente, el documento comprende descripción de la formulación y la información de la TNKaseTM tales como la farmacología clínica, la farmacocinética, indicaciones, su uso, dosificación, contraindicaciones relacionadas con dicha formulación.

Tabla 1: Comparación de la invención descrita en la presente solicitud CO 13159374 con las características descritas en el Documento D1.

No.	Parámetro	Solicitud colombiana	D1
1	Proceso para la preparación de la molécula de tenecteplasa utilizada en la formulación	Tecnología de ADN Recombinante en células del ovario del hámster chino en un proceso de fermentación continua basado en perfusión.	D1 no menciona ni sugiere el uso del proceso de fermentación continua basado en perfusión.
2	Cantidad de tenecteplasa en la formulación después de la reconstitución con 10 ml de agua esterilizada para inyección	1 a 2.4 mg	50 mg
3	Dosis de la formulación de tenecteplasa (para un adulto con un peso promedio de aproximadamente 70 kg)	14 mg	35 mg
4	Rango de dosis segura y eficaz de la tenecteplasa en la formulación	0.10 a 0.24 mg/kg peso corporal	0.50 to 0.6 mg/kg peso corporal

La Tabla 1 anterior indica claramente que el objeto de la presente solicitud se distingue de la divulgación contenida en D1 en que:

- El método para la preparación del ingrediente activo de la presente solicitud implica esencialmente proceso de fermentación continua a base de perfusión.
- La cantidad del ingrediente activo en la formulación de la presente solicitud es diferente de la de D1.
- La dosis de la formulación de la presente solicitud es **menor (específicamente es la mitad) de la dosis descrita en D1.**
- El rango de dosis más seguro y más eficaz de la tenecteplasa en la formulación de la presente solicitud es menor que el rango divulgado en D1.
- La presente solicitud describe el uso de la formulación tenecteplasa para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo. El documento D1 describe el uso de la formulación tenecteplasa para efectuar la reducción de la mortalidad asociada con infarto agudo de miocardio (IAM).

En vista de lo anterior, el objeto de la presente solicitud es novedoso frente al contenido del documento D1. Se debe recordar que para que exista un verdadero impedimento por novedad, el documento del estado de la técnica, en este caso D1, debe divulgar la invención con todas las características que se proponen en sus reivindicaciones, como se ha demostrado el documento D1 no expone todas las características de las composiciones farmacéuticas tal y como se proponen en las reivindicaciones adjuntas, y en consecuencia debe reconocerse su novedad.

4.3. La presente invención es novedosa con respecto a la publicación D2.

El Documento D2 mencionado por el Examinador en su reporte corresponde al informe de un estudio dirigido a la investigación de toxicidad retiniana de la inyección intravítrea de tenecteplasa en conejos. La investigación se llevó a cabo utilizando diversas dosis de tenecteplasa para comprobar su posible uso en oftalmología. El producto Metalyse, que es la preparación comercialmente disponible de tenecteplasa de Boehringer Ingelheim, se utilizó en el estudio como una fuente de tenecteplasa. **El fármaco no diluido después de la reconstitución tenía una concentración de 5 mg/ml.** Para establecer el perfil de toxicidad del vehículo o excipiente, se preparó una solución madre con base en la información del producto Metalyse de Boehringer Ingelheim. La solución madre consistía en L-arginina (52,2 mg/ml), polisorbato-20 (0,4 mg/ml), y ácido fosfórico al 85% (16 mg/ml).

Tabla 2: Comparación de la invención descrita en la presente solicitud CO 13159374 con las características descritas en el Documento D2.

No.	Parámetro	Solicitud colombiana	D2
1	Proceso para la preparación de la molécula de tenecteplasa utilizada en la formulación	Tecnología de ADN Recombinante en células del ovario del hámster chino en un proceso de fermentación continua basado en perfusión.	D2 muestra el uso de Metalyse, que es la preparación comercialmente disponible de tenecteplasa de Boehringer Ingelheim, la cual se utilizó en el estudio como una fuente de tenecteplasa. D2 no menciona ni sugiere el uso del proceso de fermentación continua basado en perfusión.

No.	Parámetro	Solicitud colombiana	D2.
2	Cantidad de tenecteplasa en la formulación después de la reconstitución	0.1 a 0.24 mg/ml	5 mg/ml
3	Dosis de la formulación de tenecteplasa (para un adulto con un peso promedio de aproximadamente 70 kg)	14 mg	No muestra
4	Rango de dosis segura y eficaz de la tenecteplasa en la formulación	0.10 a 0.24 mg/kg peso corporal humano	Dosis segura para evitar toxicidad retinal. Hasta 50µg de tenecteplasa/0.1 ml de una solución salina equilibrada (BSS)

La Tabla 2 anterior indica claramente que el objeto de la presente solicitud se distingue de la divulgación contenida en D2 en que:

- El método para la preparación del ingrediente activo de la presente solicitud implica esencialmente proceso de fermentación continua a base de perfusión.
- La cantidad del ingrediente activo en la formulación de la presente solicitud es diferente de la cantidad reportada en D2.
- La presente solicitud da a conocer una dosis de 14 mg para un adulto promedio que pesa aproximadamente 70 kg. Como D2 no habla específicamente acerca de una formulación tenecteplasa y su eficacia (D2 se refiere a un estudio de toxicidad de una formulación de tenecteplasa comercializada en conejos), no revela ninguna dosis particular para la administración en seres humanos.
- El intervalo de dosis más eficaz y seguro de tenecteplasa de acuerdo con la presente solicitud es 0,10 a 0,24 mg/kg de peso corporal de humanos. El documento D2 no dice absolutamente nada sobre un rango eficaz de la formulación. De acuerdo con las enseñanzas de D2, el rango de hasta 50 µg/0,1 ml de solución salina equilibrada de tenecteplasa no muestra toxicidad retiniana en conejos.
- La presente solicitud describe el uso de la formulación tenecteplasa para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo en humanos. El documento D2 se refiere a un estudio destinado a investigar la toxicidad retiniana de tenecteplasa (fabricado por Boehringer Ingelheim) tras la inyección

intravítrea en conejos. La tenecteplasa de Boehringer Ingelheim está destinada para el tratamiento fibrinolítico en la fase aguda del infarto de miocardio.

Como resultado del anterior análisis se debe reconocer la novedad del objeto de la presente solicitud frente al contenido del documento D2, en la medida que dicho documento D2 no divulga todas las características de la solicitud colombiana.

4.4. La presente invención demuestra su novedad en la medida que la tenecteplasa en la formulación de la presente invención se prepara mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino, en un proceso de fermentación continua a base de perfusión, que no sólo es diferente, pero también superior a la técnica utilizada en los documentos D1 y D2.

De igual manera, la tenecteplasa así producida es significativamente diferente y superior a la tenecteplasa divulgada en los documentos D1 y D2. Sin embargo, aunque esta diferencia no puede ser caracterizada en términos cuantitativos, excepto para el proceso por el cual se prepara, su calidad superior es importante para la formulación, su uso en la indicación dada a conocer en la presente solicitud, y también por la facilidad de producción del agente activo en la formulación.

La dosis de tenecteplasa en la presente solicitud es completamente diferente de la descrita en D1 y D2.

La formulación descrita en la presente solicitud está indicada para el accidente cerebrovascular isquémico agudo y como se evidenció esta indicación no se revela ni sugiere en D1 o D2.

4.5. Adicionalmente, el solicitante advierte que el alcance de la presente invención se redujo mediante la modificación de las reivindicaciones que ahora se presenta.

5. Como resultado de los anteriores comentarios, solicito de manera respetuosa que se otorgue la patente de invención a las reivindicaciones que ahora se presentan con esta respuesta.

Del despacho,

Señor Jefe,



GERMAN MARIN RUALES

T.P.A. No. 64239

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica como una inyección intravenosa de bolo que comprende:
 - a. 1 parte de tenecteplasa;
 - b. 3.4 partes de un amortiguador inorgánico aceptable farmacéuticamente, preferiblemente un amortiguador de ácido fosfórico/fosfato;
 - c. agentes estabilizadores aceptables farmacéuticamente seleccionados del grupo que consiste de L-arginina y polisorbato, en donde dicho agente estabilizador es una combinación de 11 partes de L-arginina y 0.086 partes de polisorbato; y
 - d. un portador aceptable farmacéuticamente,en donde la relación de la tenecteplasa al amortiguador inorgánico es de 1:3.4,
en donde la relación de tenecteplasa a L-arginina es 1:11 y la relación de tenecteplasa a polisorbato es 1:0.086,
en donde dicha composición se prepara por un proceso de fermentación continua basado en la perfusión usando células del ovario del hámster chino.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la dosis efectiva y segura de tenecteplasa es 0.10 a 0.24 mg / kg de peso corporal.
3. 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.
4. Una composición de la reivindicación 1 en el que los componentes están en la forma liofilizada y en donde la concentración de tenecteplasa, en reconstitución de la composición con agua para inyección, varía desde 0.10 a 0.24 mg/ml del agua para inyección.
5. 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.

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 1 parte de tenecteplasa;
 - b. 3,4 partes de un amortiguador inorgánico aceptable farmacéuticamente, preferiblemente un amortiguador de ácido fosfórico/fosfato;
 - c. agentes estabilizadores aceptables farmacéuticamente seleccionados del grupo que consiste de L-arginina y polisorbato, en donde dicho agente estabilizador es una combinación de 11 partes de L-arginina y 0,086 partes de polisorbato; y
 - d. ~~opcionalmente,~~ un portador aceptable farmacéuticamente,
 en donde la relación del ratio de la tenecteplasa al amortiguador inorgánico es de 1:3,4,
en donde la relación de tenecteplasa a L-arginina es 1:11 y la relación de tenecteplasa a polisorbato es 1:0,086,
 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. La composición de la reivindicación 1, en donde la dosis efectiva y segura de tenecteplasa es 0,10 a 0,24 mg / kg de peso corporal.
- 2.3. 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.
- 3.4. ~~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 están en la forma se liofilizada y en donde la concentración de tenecteplasa, para convertirlos en polvo para su en reconstitución de la composición con agua para inyección, varía desde 0,10 a 0,24 mg/ml del agua para inyección antes de su uso.
- 6.5. 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.~~