

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO

ASUNTO	Radicación	08 009 362
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	04110
	Folios	7

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
		Capítulo II	☐
No. Solicitud Internacional	PCT/US2006/030295		
Fecha de Presentación Internacional	02/Agosto/2006		

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:	Folios 8 a 38	31/Enero/2008
	Folios 63 a 103	31/Enero/2008
Reivindicaciones:	Folios 32 a 41	31/Enero/2008
	Folios 104 a 106	31/Enero/2008
	Folios 149 a 155	20/Septiembre/2011
	Folios 130 a 144	Lafrancol 31/Agosto/2009
Oposiciones:		
Prioridad:	US 60 704 902	03/Agosto/2005
	US 60 707 162	11/Agosto/2005
	US 60 746 454	04/Mayo/2006
	US 60 746 456	04/Mayo/2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta 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

Expediente 08 009 362 1er Art 45

Título de la solicitud: "Métodos para la preparación de formulaciones estables de inmunoconjugado que están sustancialmente libres de partículas, la formulación de inmunoconjugado que comprende: un inmunoconjugado y uno o más excipientes seleccionados" (modificado en el folio 125).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar composiciones farmacéuticas de inmunoconjugados que, de modo adecuado, están libres de partículas y/o agregados y están sustancialmente libres de partículas y/o agregados, y permanecen sustancialmente libres de partículas y/o agregados durante el almacenamiento y transporte.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas de inmunoconjugados que están sustancialmente libres de partículas y/o agregados y evitan la formación de partículas y/o agregados durante el almacenamiento y/o transporte.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K39/00 // A61K31/337 // A61K39/395 // A61P35/00.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 17, 29, 39 y 47 se refieren a un "inmunoconjugado" que se define de forma general como un anticuerpo que comprende una o más drogas citotóxicas enlazadas covalentemente, se aclara al solicitante que esta forma de reclamar no es adecuada porque no define inequívocamente el inmunoconjugado puesto que un anticuerpo esta conformado por una sola región variable y una sola región constante y dichas regiones contienen a su vez 3 CDRs las cuales deben estar claramente caracterizadas por su secuencia. Así como el ingrediente activo no se puede definir en términos de su actividad como "citotóxico". Se sugiere al solicitante caracterizar el anticuerpo reclamado por las secuencias específicas de la región variable de cadena pesada y de cadena ligera que conforman el anticuerpo y definir de forma concisa las drogas citotóxicas.

Además de la caracterización del inmunoconjugado, la cantidad del mismo también es una característica esencial de la composición por lo cual se sugiere incluirla en las reivindicaciones independientes.

Las reivindicaciones 1, 6 - 8, 15 - 17, 20 - 22, 29, 33, 34, 39, 41, 42, 47 y 49 se refieren a un valor de pH, que es un resultado a alcanzar, no definen la composición porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, 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 que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 10, 24 que referencian el anticuerpo huN901 presentan falsa dependencia de las reivindicaciones 9 y 23 respectivamente porque en estas últimas no se encuentra este anticuerpo. Se sugiere al solicitante incluir este anticuerpo en las reivindicaciones 9 y 23

La reivindicación 16 se encuentra dependiente de la reivindicación posterior 23, la cual a su vez es dependiente de la reivindicación independiente 17 que reclama otra composición. Se sugiere corregir las dependencias de estas reivindicaciones.

Las reivindicaciones 9, 23, 38, 46 y 51 incluyen dentro de los anticuerpos, el anticuerpo humanizado anti-CanAg y anticuerpo anti-CD56 definiéndolos en términos de sus antígenos. Así como las reivindicaciones 9, 10, 11, 15, 16 y 28 incluyen anticuerpos que no se encuentran caracterizados por su secuencia de región variable, región constante y sus 3 CDRs. Esta manera de reivindicar no es adecuada porque no define el anticuerpo como tal. Se sugiere al solicitante caracterizar el anticuerpo reclamado por las secuencias específicas de la región variable de cadena pesada y de cadena ligera que conforman el anticuerpo.

Las reivindicaciones 12, 13, 25, 26, 35, 36, 43, 44, 53 y 54 no son concisas porque definen la droga citotóxica como un maitansinoide, taxano, definiéndolo como un derivado de maitansina, y como compuestos producidos por las plantas del genero Taxus. No definen a un ingrediente como tal y por lo tanto no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere incluir en la composición los agentes citotóxicos según lo que se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 12, 14, 15, 16, 25, 27, 28, 35, 37, 43, 45, 53, 55, 56 incluyen las drogas citotóxicas CC-1065, DM1 y DM4 definiéndolos por una denominación común, se sugiere reemplazarlos por el nombre químico.

En las reivindicaciones 15, 16 y 28 los grupos enlazantes se encuentran referenciados por siglas, se sugiere reemplazarlos por su nombre químico.

Las reivindicaciones 17, 18, 30, 31 y 32 no son claras porque incluyen dentro de los ingredientes de la formulación un agente reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato, un reductor de acetato un reductor de histidina, definiéndolo de esta actividad reductora, no se define un compuesto como tal y por lo tanto no permiten distinguir la solicitud del estado de la técnica. Se sugiere definir el compuesto de forma inequívoca.

En la reivindicación 29 se encuentra el termino "mannitol" el cual no es conocido en el campo técnico, según el capítulo descriptivo este podría corresponder a manitol y deberse a un error de digitación. Se solicita realizar las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 39 y 47 referencian los ingredientes succinato y polisorbato, no son concisas porque en el caso del succinato solo el anión de la sal y no el catión, y en cuanto al polisorbato cual o cuales de los surfactantes de esta clase hacen parte de la composición. Se sugiere definir el compuesto como succinato de sodio según el capítulo descriptivo (pág. 30, línea 10, fl. 102), y especificar que el polisorbato es 20 y 80 como se encuentra en las reivindicaciones dependientes 40 y 48.

En los ingredientes de la formulación de la reivindicación 47 se referencia "trehalose", se solicita realizar la corrección a el termino en idioma castellano "trehalosa".

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

No se encuentra soporte descriptivo de las formulaciones de las reivindicaciones independientes 29, 39 y 47 y sus dependientes. En el ejemplo 1 (pág. 27, ejemplo 1, fl. 99) se encuentran pruebas individuales con glicerol y manitol pero ninguna composición como las reclamadas en estas reivindicaciones con estos ingredientes, en cuanto a la trehalosa no se encuentra soporte de ninguna composición que contenga este ingrediente ni de ninguna prueba realizada con el mismo. Se sugiere limitar la solicitud a una razonable generalización de las composiciones que obtenidas o probadas y que se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo.

En el capítulo descriptivo solo se encuentra soporte de la composición cuando la sustancia citotóxica es un maitansinoide seleccionado de DM1 o DM4, no se encuentra soporte descriptivo cuando es un taxano o CC-1065.

Descripción (Art 28 D 486)

Existe una inconsistencia entre el capítulo descriptivo donde se nombra el maitansinoide DMI (pág. 13, línea 10, fl. 85) y en el capítulo reivindicatorio este aparece como DM1 (reivindicaciones 14, 27, 37, 45 y 55, fls. 150, 152 – 155). Se solicita realizar las correcciones necesarias.

En las correcciones presentadas por el solicitante al capítulo descriptivo se encuentra que las maitansinas de fórmula (VII) presentan un radical Y_2' , pero no se encuentra definición para este radical, en cambio se encuentra el radical Y' (fls. 70 y 71). Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

Se solicita definir las marcas Tween 20, Tween 80 (Pág. 27, línea 40; pág. 28, líneas 1 y 3; Fls. 99 y 100) y flurotec® Stoppers (Pág. 30, línea 29, Fl. 102).

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque, no existe el concepto común de la composición que en este caso corresponde al inmunoconjugado no es nuevo ni inventivo, por lo tanto se refiere al menos a 5 grupos inventivos

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

- 1° Reivindicaciones 1 a 16: Composiciones de un inmunoconjugado de un anticuerpo enlazado a un maitansinoide que contienen histidina, glicina y sacarosa.
- 2° Reivindicaciones 17 a 28: Composiciones de un inmunoconjugado de un anticuerpo enlazado a un maitansinoide DM1 o DM4, que contienen glicina, sacarosa, polisorbato y un buffer salino de fosfato, citrato de sodio o succinato de sodio (Documento D1).

- 3° Reivindicaciones 29 a 38: Composiciones de un inmunoconjugado de un anticuerpo enlazado a un maitansinoide que contienen manitol, sacarosa y polisorbato 20 o polisorbato 80.
- 4° Reivindicaciones 39 a 46: Composiciones de un inmunoconjugado de un anticuerpo enlazado a un maitansinoide que contienen succinato, glicina, glicerol y polisorbato.
- 5° Reivindicaciones 47 a 56: Composiciones de un inmunoconjugado de un anticuerpo enlazado a un maitansinoide que contienen succinato, trehalosa y polisorbato.

Adicionalmente se generarían los grupos 6 a 15 si se modifica en cada una de las composiciones el inmunoconjugado con un taxano o CC-1065 como agente citotóxico.

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafranco

Afirma el opositor que esta *“formulaciones de inmunoconjugados libres de partículas o de agregados y uno o más excipientes, caracterizada entre otras cosas, porque el inmunoconjugado comprende un anticuerpo humanizado seleccionado de huMY9-6, huN901, DS6, Trastuzumab, Bivatuzumab, Sibrotizumab y Rituximab, son totalmente comunes en la industria farmacéutica”*.

Dice el opositor que dichas moléculas se encuentran el “The Merck Index” y que el principio activo Trastuzuman tiene patentes concedidas como la No. 8906692 y 5677171 de 1989 y 1997 respectivamente, el Rituximab tiene patentes número WO9411026 y US5763137 de 1994 y 1998 respectivamente.

Respuestas del Solicitante

El solicitante no dio respuesta a los argumentos del opositor.

Respuesta del Examinador Técnico

Los argumentos y documentos del solicitante están dirigidos a los anticuerpos que hacen parte del inmunoconjugado de la composición, y no a composiciones como las del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud. Por lo tanto no se consideran relevantes para el análisis de patentabilidad de la solicitud.

7. 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: 03/Agosto/2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------

D1	US 2004/0241174	Drug conjugate composition	02/Diciembre/2004
----	-----------------	----------------------------	-------------------

D1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004110498A2&KC=A2&FT=D&ND=4&date=20041223&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Pág. 1, Párr. 0008; Pág. 3, Párrafos. 0015 y 0019; Pág. 4, Párrafos 0024, 0026; Pág. 5, párr. 0032; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 – 7; Págs. 12 y 13, reivindicaciones 1 - 18) una composición que contiene un conjugado que comprende un anticuerpo acoplado a un maitansinoide, un buffer y un surfactante con un pH de 5 – 6, dentro de los anticuerpos se nombran el huN901, huMy9-6, huB4, huC242, trastuzumab, bivatuzumab, sitrotuzumab y rituximab, además dentro de los maitansinoides se divulgan el DM1 y DM4.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 17 consiste en una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende:

- (i) un inmunoconjugado, el cual es un anticuerpo que comprende una o más drogas cito tóxicas enlazadas covalentemente,
- (ii) 130-250 mM glicina
- (iii) 5-10% sacarosa
- (iv) 0,005-0,2% polisorbato 80 o polisorbato 20
- (v) un agente reductor seleccionado del grupo que comprende un reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato y un reductor de acetato.

en donde la formulación líquida tiene un pH de 4,5 a 7,6

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Composición líquida de inmunoconjugado que comprende	Composición líquida de inmunoconjugado que comprende
(i) un inmunoconjugado, el cual es un anticuerpo que comprende una o más drogas cito tóxicas enlazadas covalentemente,	Inmunoconjugados: huN901-SPP-DM1, huN901-SMCC-DM1, huMy9-6-SPP-DM1, huMy9-6-SPDB-DM4
(ii) 130-250 mM glicina	250 mM glicina
(iii) 5-10 % sacarosa	0,5 – 5 % sacarosa
(iv) 0,005-0,2 % polisorbato 80 o polisorbato 20	0,01 % polisorbato 20
(v) un agente reductor seleccionado del grupo que comprende un reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato y un reductor de acetato.	Buffer salino de fosfato, citrato de sodio, succinato de sodio.

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer composiciones líquidas de inmunoconjugado, tales como huN901-SPP-DM1, huN901-SMCC-DM1, huMy9-6-SPP-DM1, huMy9-6-SPDB-DM4, 250 mM de glicina, 0,5 – 5 % de sacarosa, 0,01 %

de polisorbato 20, buffer salino de fosfato, citrato de sodio y succinato de sodio (Págs. 8 - 12, ejemplos 1 – 7).

El documento D1 también enseña composiciones en las que el inmunoconjugado se encuentra en una concentración entre 1mg/mL a 5mg/mL. Aunque el pH no es una característica técnica de la invención sino un resultado a alcanzar, en el documento D1 las formulaciones presentan un pH de 5,5 (Págs. 8 - 12, ejemplos 1 – 7).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 18 – 28 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2004/0241174	17 - 28	Novedad

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 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.

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 7-4 MAR. 2012

Elaborado por: Jeny Paola Villate Becerra *P.Villate*
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza *ox*