

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
hrubio@rubiolawyers.com

ASUNTO	Radicación	08 009 362
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	6

15 U 26

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Via Nacional	☐		
Via 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 64 a 103	31/Enero/2008
	Folios 178 a 208	12/Junio/2012
Reivindicaciones:	Folios 104 a 106	31/Enero/2008
	Folios 149 a 155	20/Septiembre/2011
	Folio 209	12/Junio/2012
Oposiciones:	Folios 130 a 138	Lafrancol 31/Agosto/2009
Respuesta del solicitante:	Folios 168 a 177	16/Julio/2012
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

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, 31/337, 39/395; A61P35/00.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En la reivindicación 1 se encuentran numerados los ingredientes de la formulación se encuentran numerados por (i), (ii), (iv) y (v), omitiendo el numeral (iii), se sugiere realizar la corrección pertinente.

La expresión: "uno o más" en la reivindicación 1 es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto según lo que se encuentra debidamente soportado.

En las reivindicaciones 1 - 3 se nombra un agente tamponante que puede ser seleccionado de un reductor de histidina, un reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato y un reductor de acetato, sin definir concisamente este agente. Se sugiere limitar la solicitud a una razonable generalización de las composiciones que han sido obtenidas o probadas y que se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo.

No se encuentra soporte descriptivo para la formulación de la reivindicación 1 y sus dependientes. En el ejemplo 1 (pág. 27, ejemplo 1, Fl. 204) se encuentran pruebas individuales con glicerol y manitol pero ninguna composición como la reclamada en estas reivindicaciones con estos ingredientes. Adicionalmente, no se encuentra soporte para cuando el agente tamponante es un reductor de acetato. Se sugiere limitar la solicitud a una razonable generalización de las composiciones que han sido obtenidas o probadas y que se encuentran debidamente soportadas en el capítulo descriptivo.

En la reivindicación 6 se encuentra la palabra "maintansinoide", siendo lo correcto "maitansinoide", también se encuentra que uno de los maitansinoides se designa como DM-4, mientras el otro como DM1. Se solicita realizar la corrección pertinente y eliminar el guión de DM-4.

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: 30/Enero/2008 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
D2	US 6,267,958	Protein Formulation	31/Julio/2001

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.

D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en> EP&FT=D&date=20010731&CC=US&NR=6267958B1&KC=B1 divulga (Col. 1, línea 60 - Col. 2, línea 62; Col. 7, líneas 26 - 38; Col. 20 - 27, Ejemplo 1) una formulación estable de proteína que comprende un lioprotector y un tampón. La proteína puede ser un anticuerpo, y las formulaciones comprenden sacarosa, manitol, polisorbato 20 o polisorbato 80, y un agente tampón como histidina, fosfato, citrato, succinato, en donde la formulación tiene un pH de 4 - 8

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende:

- (i) 0,5 - 20 mg/mL de un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo enlazado covalentemente a uno o más maitoisanoides,
 - (ii) 2 - 8% de manitol,
 - (iv) 0,1 - 12% de sacarosa,
 - (v) 0.005 - 1.0% de polisorbato 20 o polisorbato 80, y
- un agente tamponante seleccionado a partir de un reductor de histidina, un reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato y un reductor de acetato, en donde la formulación líquida del inmunoconjugado 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	D2
Una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende:	Una formulación líquida de inmunoconjugado que comprende:	Una formulación líquida de anticuerpo que comprende:

Características esenciales	D1	D2
0,5 - 20 mg/mL de un inmunconjugado que comprende un anticuerpo enlazado covalentemente a uno o más maitansinoides	0,1 - 5 mg/mL de inmunconjugado que comprende un anticuerpo y un maitansinoide	Anticuerpos
2 - 8% de manitol	manitol	38,4 mM manitol
0,1 - 12% de sacarosa	0,1 - 10% p/v de sacarosa	10 - 400 mM de sacarosa
0,005 - 1,0% de polisorbato 20 o polisorbato 80	0,002% - 0,1% p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80	0,001 - 0,5% polisorbato 20 o polisorbato 80
un agente tamponante seleccionado a partir de un reductor de histidina, un reductor de succinato, un reductor de citrato, un reductor de fosfato y un reductor de acetato, en donde la formulación líquida del inmunconjugado tiene un pH de 4,5 a 7,6	Un agente tampón de acetato, succinato, citrato, fosfato, o histidina, en donde la formulación tiene un pH de 5 - 6	Un agente tampón como histidina, fosfato, citrato o succinato, en donde la formulación tiene un pH de 4 - 8.

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1. El documento D1 revela formulaciones líquidas que comprenden 0,1 - 5 mg/mL de inmunconjugado que comprende un anticuerpo y un maitansinoide (Pág. 3, párrafos 16 y 17; Pág. 4, párrafo 23; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7), manitol (Pág. 6, párrafo 36) 0,1 - 10% p/v de sacarosa por mg de conjugado (Pág. 5, párrafo 30; Pág. 10, ejemplo 4, Pág. 11, ejemplos 6 y 7), 0,002% - 0,1% p/v de polisorbato 20 o polisorbato 80 (Págs. 4 - 5, párrafo 26; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7) y un agente tampón de acetato, succinato, citrato, fosfato, e histidina (Pág. 12, reivindicación 12; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7) en donde la formulación tiene un pH de 5 - 6 (Pág. 12, reivindicación 1; Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7). El documento D2 da a conocer formulaciones líquidas que comprenden anticuerpos (Col. 2, líneas 39 - 46; Col. 7, líneas 26 - 38; Col. 20 - 27, Ejemplo 1), 38,4 mM de manitol (Col. 26, tabla 6; Col. 20 - 27, Ejemplo 1), 10 - 400 mM sacarosa (Col. 15, líneas 15 - 24; Col. 20 - 27, Ejemplo 1), 0,001 - 0,5% polisorbato 20 o polisorbato 80 (Col. 15, líneas 36 - 60; Col. 20 - 27, Ejemplo 1) y un agente tampón como histidina, fosfato, citrato, succinato, en donde la formulación tiene un pH de 4 - 8 (Col. 15, líneas 1 - 4; Col. 20 - 27, Ejemplo 1).

El documento D1 también enseña anticuerpos como huN901, huMy9-6, trastuzumab, bivatuzumab, sibrotuzumab y rituximab (Pág. 3, párrafo 15), que los maitansinoides preferidos son DM1 y DM4 (Pág. 3, párrafo 19) y da a conocer formulaciones específicas con los inmunconjugados huN901-SPP-DM1, huN901-SMCC-DM1, huMy9-6-SPP-DM1, huMy9-6-SPDB-DM4 (Págs. 8 - 12, ejemplos 1 - 7).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación del documento D1 es el uso de 2 - 8% de manitol en la composición.

El efecto que logra el incluir 2 - 8% de manitol en la composición de la solicitud, obtener una formulación líquida de inmunconjugado estable alternativa.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la formulación conocida en el documento D1

para obtener una formulación líquida de inmunoconjugado estable alternativa”.

Sin embargo, la utilización de manitol en formulaciones líquidas estables de anticuerpo, ya esta divulgada en el documento D2 que se refiere a formulaciones que comprenden manitol, sacarosa e histidina que estabilizan la proteína evitando la agregación (Col. 20, líneas 34 – 37).

Adicionalmente, no observa soporte para la composición reclamada, ni algún efecto técnico inesperado generado por la misma.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el manitol de las formulaciones del documento D2 en la formulación del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1 – 7 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2004/0241174	1 – 7	Nivel Inventivo
D2	US 6,267,958	1 – 7	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

El solicitante afirma que el examen de patentabilidad se realizó al grupo inventivo correspondiente a las reivindicaciones 17 – 28, las cuales fueron eliminadas y que las reivindicaciones modificadas se dirigen a la materia objeto de la reivindicación 29.

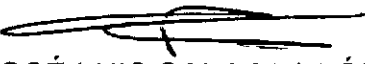
Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio y el grupo inventivo seleccionado se realizó una nueva búsqueda. Si embargo es importante resaltar, que se reiteran las objeciones relacionadas con la falta de soporte de la formulación de la reivindicación 29 y sus dependientes analizada en el primer examen de fondo, ahora correspondientes a las reivindicaciones 1 – 7 del nuevo capítulo reivindicatorio, puesto que no se encuentra ningún ejemplo que tenga todas las características esenciales de la reivindicación independiente 1, si bien es cierto que se realizan pruebas con formulaciones con el inmunoconjugado y manitol no se encuentra ninguna composición de inmunoconjugado que además de comprender los otros ingredientes de la formulación tenga manitol.

El solicitante argumenta que el ejemplo 6 demuestra que la formulación que comprende histidina 10 mM, de sacarosa al 10%, polisorbato 80 al 0,1%, con un pH 5.5 exhibe una estabilidad mejorada y que en el ejemplo 1, además, se describen los efectos positivos de la adición de manitol a las formulaciones de los inmunoconjugados de la invención.

Se aclara que, según lo afirmado por el solicitante y lo divulgado en el capítulo descriptivo se observa que el manitol no es parte de las características esenciales de la formulación y por lo tanto no debería encontrarse en la reivindicación independiente. Se sugiere al solicitante dejar el manitol como parte de una de las reivindicaciones dependientes.

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
_____ **28 AGO. 2012**

Elaborado por Jeny Paola Villate Becerra *P. Villate*
Revisado por Consuelo Leguizamón *CL*