

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

Señor(a)
TAKEDA GMBH
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2015/059709				
Fecha de Presentación Internacional	4 de mayo de 2015				

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	NC2016/0003891	4 de noviembre de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0003891 NC2016/0003891 NC2016/0003891	4 de noviembre de 2016 31 de mayo de 2017 24 de enero de 2018
Respuesta del solicitante:	NC2016/0003891	24 de enero de 2018
Prioridades:	Pais: EP, (EPO), 14167405.1, 7 de mayo de 2014 Pais: US, 61/994,319, 16 de mayo de 2014	

Página 1 de 12

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

Pais: US,62/043,636, 29 de agosto de 2014

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

3. 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.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X 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, solo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones del Radicado NC2016/0003891 del 21 de septiembre de 2018.

Título de la solicitud: “FORMULACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPUESTO NEUTRALIZANTE DE GM-CSF” (Radicado NC2016/0003891 del 4 de noviembre de 2016).

El problema técnico se refiere a la necesidad de formulaciones estables de un compuesto que neutraliza GM-CSF, para uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes, preferiblemente en trastornos alérgicos y psoriáticos, así como trastornos artríticos y asmáticos.

Para solucionar este problema la solicitud proporciona formulaciones acuosas que comprenden un compuesto que neutraliza GM-CSF en concentraciones de al menos 20 mg / ml, un modificador de la tonicidad, un tampón y uno o más tensioactivos, aminoácidos, antioxidantes y / o quelantes.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

El objeto de la presente solicitud se relaciona con las Clasificaciones Internacionales de Patentes (CIP): A61K 47/10, A61K 38/00, A61K 39/00, A61K 47/18, A61K 9/08, A61K 47/26.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque utiliza expresiones imprecisas como: “al menos aproximadamente”, “menor que aproximadamente”. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

6. 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, es decir el 7 de mayo de 2014.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de la solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006111353	“Antibody neutralizers of human granulocyte macrophage colony stimulating factor”	26 de octubre de 2006
D3	US2003/0138417	“stable liquid pharmaceutical formulation of igg antibodies”	24 de julio 2003

D1¹ enseña un anticuerpo monoclonal humano o fragmento del mismo que se une específicamente y neutraliza GM-CSF de primate (Resumen).

D3² da a conocer composiciones farmacéuticas estables que contienen altas concentraciones de anticuerpo y un vehículo que comprende buffer de histidina, polisorbato, un modificador de tonicidad. (Resumen).

1https://worldwide.espacenet.com/searchResults?ST=singleline&locale=en_EP&submitted=true&DB=&query=WO2006111353&Submit=Search.

2https://worldwide.espacenet.com/searchResults?ST=singleline&locale=en_EP&submitted=true&DB=&query=US2003%2F138417&Submit=Search

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición acuosa, que comprende: i) un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF o al receptor de GM-CSF, que comprende en su región variable de cadena liviana una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 16, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 17, y una CDR3... iv) un surfactante que está seleccionado a partir de uno o más de polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámeros y combinaciones de los mismos, que está presente en una concentración de desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% (p/v); en donde el pH es de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 y en donde la composición es estable.”* (Radicado NC2016/0003891 del 21 de septiembre de 2018).

Comparación con el Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3	D1
Una composición acuosa, que comprende:	Composición que comprende:	Composición acuosa (pág 18, línea 30 y pág 19, línea 1, 10-11 y reiv 19)
i) un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF o al receptor de GM-CSF, que comprende:	el anticuerpo usado para tratar la psoriasis a una concentración mayor que	Anticuerpo monoclonal que comprende en su región variable de cadena liviana una CDR1 que comprende:
en su región variable de cadena liviana una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 16, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 17, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 18, y que comprende en su región variable de cadena pesada una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como		una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 16, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 17, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 18 (pág. 11, líneas 4-8) y que comprende en su región variable de cadena pesada una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 14, una

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

se presenta en SEQ ID NO: 14, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 15, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en aquellas presentadas en SEQ ID NOs: 1 a 13 y 56, y que está presente en una concentración de al menos aproximadamente 50 mg/ml y menor que aproximadamente 200 mg/ml.	50 mg/ml (párrafo 0014), acerca de 100 mg/ml o mas (parr.54)	CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 15, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en aquellas presentadas en SEQ ID NOs: 1 a 13 y 56 (pág. 9, líneas 30-33) No divulga la concentración del anticuerpo.
ii) un modificador de tonicidad que está seleccionado a partir de manitol, sorbitol, sacarosa y/o trehalosa, que está presente en una concentración de desde aproximadamente 3% hasta aproximadamente 7% (p/v).	modificador de tonicidad (parrs.30)	solución salina (pág. 19, línea 21)
iii) un buffer que está seleccionado a partir de un buffer de histidina, acetato y/o citrato, que está presente en una concentración de desde aproximadamente 20 mM hasta aproximadamente 40 mM	Histidina 30-70 mM (pH desde acerca de 5.5 a pH	buffer (pág. 19, línea 21)
iv) un surfactante que está seleccionado a partir de uno o más de polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámeros y combinaciones de los mismos, que está presente en una concentración de desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% (p/v); en donde el pH es de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 y en donde la composición es estable.	Polisorbatos, como el polisorbato 20. 0.01%-0.1% Polisorbato 0.05% tabla 1	formador de emulsión surfactante (pág. 19, línea 21)

El documento D3, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga composiciones líquidas que se pueden administrar subcutáneamente que comprenden anticuerpos para tratar la psoriasis, asma, enfermedades autoinmunes (párr. 42, 44-45), a una alta concentración mayor de 100mg/ml, un buffer de histidina de 30-70 mM (pH acerca de pH 5.5 a 6.5), un modificador de tonicidad, un polisorbato en una proporción entre 0.001-0.1%, (párr.14). También se divulga, que estas composiciones conservan la estabilidad física, química y la actividad biológica, e impide que las inmunoglobulinas destinadas, a la administración a sujetos humanos, formen agregados y partículas en el producto final. Las composiciones acá conocidas minimizan la formación de agregados de anticuerpo y partículas y aseguran que el anticuerpo mantiene su bioactividad durante

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891
el tiempo, conteniendo concentraciones del anticuerpo superiores a 100mg/ml.
(Párrafos 46-56).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las composiciones divulgadas en D3 consiste en la presencia del anticuerpo que se une a GM-CSF, en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml y menor que aproximadamente 200 mg/ml; y de alguno de los siguientes modificadores de tonicidad: sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol.

Sin embargo, no hay evidencia de que incluir el anticuerpo propuesto y alguno de los modificadores de tonicidad, proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya mostraba la composición del documento D3, puesto que las composiciones ya conocidas también son estables a altas concentraciones.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición conocida en D3 para proporcionar una composición alternativa, estable.

El documento D1, divulga una composición (pág. 18, línea 30 y pág. 19, línea 1) que contiene un anticuerpo o fragmento funcional que se une a GM-CSF, cuya dosis depende de las condiciones del paciente (pág. 18, líneas 30 y 31 y pág. 19, líneas 14 a 19), y contiene además solución salina (pág. 19, línea 21), buffer (pág. 19, línea 21), formador de emulsión (pág. 19, línea 21), antioxidantes (pág. 19, línea 25) y quelantes (pág. 19, línea 25) destinada a tratar trastornos inflamatorios y autoinmunes tales como trastornos alérgicos, artríticos y asmáticos (pág. 2, líneas 20 a 23). Adicionalmente, la persona versada en la materia conoce que a menudo se utiliza cloruro de sodio como modificador de tonicidad y que también en el desarrollo de formulaciones de proteínas biofarmacéuticas de alta concentración se pueden utilizar sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol al 4.1%, para este mismo fin (pág. 209, col. derecha; pág. 210, tabla1)³; asimismo, encontrar valores óptimos de una variable como resultado en un proceso conocido, está generalmente dentro de la habilidades de la experimentación rutinaria.

³European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 78 (2011) 208–212

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia incluiría el anticuerpo monoclonal tal como lo enseña D1 y el sorbitol al 4.1%, en las composiciones que se conocen en D3 logrando de esta manera una composición como la que se reivindica.

Por lo tanto la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006111353	1 – 11	Nivel Inventivo
D2	US2003/0138417	1 – 11	Nivel Inventivo

El solicitante manifiesta: *“que es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho”*

Esta oficina aclara que se acepta porque el nuevo capítulo reivindicatorio no amplía materia.

El solicitante afirma, respecto al documento D1, que *“si bien es cierto que D1 describe un anticuerpo monoclonal humano o fragmento del mismo que se une específicamente a GM-CSF... “D1 no enseña que el anticuerpo GM-CSF específico ni su fragmento de unión se caractericen por las secuencias CDR reclamadas por la solicitud y mucho menos que se encuentren en una concentración de al menos alrededor de 50 mg/ml y menor que alrededor de 200 mg/ml”, “Adicionalmente, en ninguna parte de D1 se menciona el uso de manitol, sorbitol y/o trehalosa como aplicables para modificar la tonicidad, y menos aún los rangos específicos de concentración como se encuentran definidos en la nueva reivindicación 1; por otro lado, la sacarosa sólo se menciona una vez en D1, la cual se utiliza en un contexto*

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

completamente diferente, describiendo el desempeño de una preparación periplasmática mediante shock osmótico utilizando sacarosa (ver Ejemplo 1 de D1),

“Además, el buffer específico que se selecciona de un buffer de histidina, acetato y/o citrato y/o el surfactante específico que se selecciona de uno o más de polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámeros y combinaciones de los mismos, como se define en la nueva reivindicación 1, no son descritos como uno o unos componentes adicionales en la formulación de anticuerpo en D1, y mucho menos los rangos específicos de concentración como se definen en la nueva reivindicación 1”.

Esta Oficina observa que, aunque D1 no revele exactamente las proporciones de los componentes de la composición de la reivindicación 1, sí revela el anticuerpo con las secuencias CDR reclamadas por la solicitud. En cuanto a los rangos de los excipientes que hacen parte de la rev1 no son divulgados en D1.

Con relación a D2, el solicitante afirma que *“D2 divulga composiciones que comprenden diferentes anticuerpos además de uno o más portadores, excipientes, surfactantes, etc. Sin embargo, dicho documento no hace mención o sugiere el uso de un anticuerpo anti-GM-”, “CSF, y menos aún el anticuerpo específico GM-CSF definido por las secuencias CDR en la nueva reivindicación 1”, “Además, y a pesar que en D2 se divulgan algunas composiciones de anticuerpos altamente concentradas que comprenden componentes adicionales como buffer de histidina, sorbitol/sacarosa y o bien polisorbato 20 o 80 (ver pág. 209, columna derecha, y Tabla 1 en pág. 210 de D2), no se divulgan los rangos específicos de concentraciones para los componentes adicionales como se define en la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, la persona versada en la materia no encontraría ninguna sugerencia o incentivo en D2 para usar un anticuerpo GM-CSF, e incluso si llegara a considerarlo, no tendría motivación suficiente desde D2 para llegar a una composición como la reclamada por la presente solicitud”.*

Esta Oficina aclara que, el documento D2 trata del uso de plataformas para el desarrollo de líneas celulares y de formulaciones, en biotecnología, que permiten el ahorro de tiempo, y dinero en estos procesos. Este documento es utilizado en el actual examen de patentabilidad para indicar que es ampliamente conocido el uso del cloruro de sodio como modificador de tonicidad y que también la sacarosa, trehalosa, manitol y sorbitol 4.1%, son una alternativa como modificadores de tonicidad en el desarrollo de formulaciones de proteínas biofarmacéuticas de alta concentración, que sean estables (European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 78 (2011) 208–212 pág. 209, col. derecha; pág. 210, tabla1)

Página 8 de 12

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

El solicitante argumenta que: *“En este sentido, e incluso si la persona versada en la materia considerara combinar las enseñanzas de D1 con las de D2, no arribaría a la*

formulación de la invención de acuerdo a la nueva reivindicación 1, en vista que dicha persona no encontraría ningún incentivo en D2 que sugiera que los componentes adicionales de las formulaciones definidas en D2 también pueden ser utilizados en una formulación de un anticuerpo GM-CSF, menos aún se le proporcionan los rangos específicos de concentraciones de dichos componentes adicionales”.

Esta Oficina advierte que, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio presentado, la combinación de los documentos D1 y D2 trasladados, no afectan el nivel inventivo de la solicitud.

El solicitante asegura que: la formulación reivindicada muestra una estabilidad mejorada frente al estrés de agitación y corte (ej. 14 figuras 3 a 6), igualmente al congelamiento y descongelamiento (Ejemplo 16, Figura 8: Sin aumento en partículas mayores en tamaño que 10 µm con polisorbato desde 0,01% a 0,1% en comparación con una formulación sin surfactante), así como mantuvieron estabilidad a largo plazo por hasta 6 meses a 5°C o 25°C (Ejemplo 19, Tabla 20: 98% a 99% de monómero según se determinó con SE-HPLC para formulaciones de anticuerpos de 80 o 150 mg/ml con una cantidad de surfactante de 0,02% o 0,04% a 25°C) (Ejemplo 19, Tabla 21: 96% a 98% de monómero según se determinó con SE-HPLC para formulaciones de anticuerpos de 80 o 150 mg / ml con una cantidad de surfactante de 0,02% o 0,04% a 25°C). Dicha estabilidad bajo condiciones de estrés o estabilidad a tan largo plazo no se han demostrado para las formulaciones del arte previo.

Esta Oficina aclara que, composiciones reveladas en D3, ej. 8 (50mg/ml de anticuerpo, párr. 104) son estables al menos 9 meses a 5°C, con un alto contenido de monómero (98.52%) y sin presentar agregados; así como en el ej. 6 (100mg/ml de anticuerpo) incluyendo excipientes que tienen la misma función como el buffer (succinato pH 6) y como modificador de tonicidad (cloruro de sodio) y 0.03 de polisorbato 80, presentando estabilidad por un año a 25°C con un alto contenido de monómero (94.32%) y un bajo porcentaje de agregados.

“Con base en lo anteriormente descrito, me permito concluir que la persona versada en la materia no usaría las enseñanzas de D1 y D2, ya sea por separado o en combinación, para llegar a la composición reclamada por la nueva reivindicación 1,

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

por lo que dicha reivindicación junto con sus dependientes no son obvias a la luz de dichos documentos, y por tanto, tienen nivel inventivo”.

Esta Oficina reitera que, aunque D1 no revele exactamente las proporciones de los componentes de la composición de la reivindicación 1, sí revela el anticuerpo con las secuencias CDR reclamadas por la solicitud y excipientes. En cuanto al documento D2, este es utilizado en el presente examen de patentabilidad para indicar que es ampliamente conocido el uso del cloruro de sodio como modificador de tonicidad y que también la sacarosa, trehalosa, manitol y sorbitol 4.1%, son una alternativa como modificadores de tonicidad en el desarrollo de formulaciones de proteínas biofarmacéuticas de alta concentración, que sean estables. Se concede la razón al solicitante en cuanto a que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no afecta el nivel inventivo de la solicitud.

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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

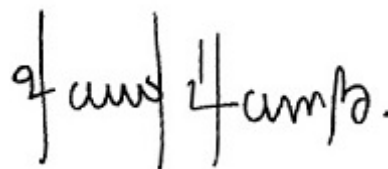
Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: LYNA DEL CARMEN MORDECAY DUNOYER

Página 11 de 12

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 1225

Ref. Expediente N° NC2016/0003891

Revisado: LYNA DEL CARMEN MORDECAY DUNOYER

