

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13267 de 24 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001314

Señores

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND GRAVE QUE SE SOMETEN A CIRUGÍA ELECTIVA MEDIANTE ADMINISTRACIÓN DE VWF RECOMBINANTE”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/041319

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de julio de 2018.

PRIORIDADES: US 62/546,999 7 de julio de 2017.
US 62/530,024 17 de agosto de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 24 de junio de 2022, bajo el número NC2022/0008805 y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar alternativas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand (VWD) con reemplazo del factor de Von Willebrand (VWF) para lograr la hemostasia prolongada, particularmente, en cirugías mayores.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos de pretratamiento para un paciente con enfermedad de Von Willebrand grave antes o después de la cirugía mediante la administración del factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) al paciente.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 24 de junio de 2022, bajo el número NC2022/0008805.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

Oficio N° 13267 de 24 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001314

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que la reivindicación 1 no es clara, porque la expresión: *"en donde la composición proporciona una actividad total del rVWF que permite incrementar el nivel plasmático de rVWF a entre 50 y 100 IU/dL"*, caracteriza la composición por un resultado a alcanzar. Lo anterior no define por sus características técnicas esenciales la invención, e incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere realizar modificar la reivindicación eliminando esta expresión para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de julio de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2010/048275	"Lyophilized recombinant VWF formulations"	29 de abril de 2010
D2	Castaman G. <i>Blood Transfusion</i>	"Treatment of Von Willebrand disease with FVIII/VWF concentrates"	Mayo de 2011

D1¹ divulga formulaciones farmacéuticas estables a largo plazo de factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) liofilizado y métodos para preparar y administrar dichas formulaciones (resumen).

D2² divulga diversos estudios en los cuales se evidencia el uso de concentrados de VWF en pacientes que se someten a una cirugía mayor para mantener los niveles plasmáticos de VWF en torno a 80-100 UI/dL.

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (N° NC2022/0008805 del 24 de junio de 2022) se refiere a: *"Una composición farmacéutica intravenosa que comprende: (a) 500 IU/mL a 10000 IU/mL de factor de Von Willebrand recombinante (rVWF); (b) 1 mM a 50 mM de glicina; (c) 1 mM a 50 mM de histidina; (d) menos de 300 mM de cloruro de sodio; (e) 0,01 % a 0,05 % de polisorbato 20 o polisorbato 80; y (f) 0,5 % a 20 % (p/p) de sacarosa; en donde la composición tiene un pH en un*

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2010048275>

²<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159911>

Oficio N° 13267 de 24 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001314

rango de 6,0 a 8,0; y en donde la composición proporciona una actividad total del rVWF que permite incrementar el nivel plasmático de rVWF a entre 50 y 100 IU/dL. ". A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición farmacéutica intravenosa que comprende:	Composición farmacéutica intravenosa (párr. [0092])	Composiciones farmacéuticas
500 IU/mL a 10000 IU/mL de factor de Von Willebrand recombinante (rVWF)	120 UI/mL determinada como VWF:RCo (tabla 9, Figura 1)	Concentrado de Factor de Von Willebrand
1 mM a 50 mM de glicina	15mM de glicina (tabla 4, muestra 82)	-
1 mM a 50 mM de histidina	15mM de histidina (tabla 4, muestra 82)	-
menos de 300 mM de cloruro de sodio	Cloruro de sodio de 0,1 a 200mM (párr. [0067])	-
0,01 % a 0,05 % de polisorbato 20 o polisorbato 80;	0,02 % Tween 80 (tabla 4, muestra 82)	-
0,5 % a 20 % de sacarosa	2% de sacarosa (tabla 4, muestra 82)	-
pH en un rango de 6,0 a 8,0	pH en un rango de 6,0 a 8,0 (párr. [0010])	-
actividad total del rVWF que permite incrementar el nivel plasmático de rVWF a entre 50 y 100 IU/dL	-	Actividad total del VWF que permite incrementar el nivel plasmático de VWF a entre 80 y 100 IU/dL

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica intravenosa estable que comprende una cantidad de factor de Von Willebrand recombinante (rVWF); una cantidad de 15 mM de glicina; (c) 15mM de histidina; (d) 0,1- 200 mM de cloruro de sodio; (e) 0,02% de polisorbato 80 (tween 80); y (f) 2,0%(p/p) de sacarosa; en donde la composición tiene un pH en un rango de 6,0 a 8,0 y específicamente un valor de pH de 7,3. Es importante mencionar que la concentración del factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) dentro de la formulación es determinado de manera indirectamente por la determinación de anticuerpos VWF:Ag y VWF:RCo, en UI/mL donde se establece que dicha concentración varía entre 110 y 135 UI/mL o 11,0 y 13,5 UI/dL. (párr.. [00110], Tabla 8 y 9). Adicionalmente, el documento D1 establece que la dosis de administración de dichas composiciones comprende 50 UI/Kg de factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) y que puede darse como unidosis o multidosi s dependiendo del tipo de paciente, peso del paciente, condición, etc.; y si es con propósito preventivo o terapéutico (párr.. [0093-0095]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que la concentración del factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) dentro de la formulación es de 500UI/ml a 10000 UI/mL.

No hay evidencia que el aumento de la concentración del factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) dentro de la formulación proporcione un efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la formulación divulgada en D1, ya que no se evidencia que se vea afectada la estabilidad o la actividad de este factor. Adicionalmente, la presente solicitud establece como efecto principal la administración de una dosis de 50±5 UI/Kg de la composición como tratamiento profiláctico en la realización de cirugías menores o mayores (párr. [000209], Tabla 45 a tabla 57), y teniendo en cuenta un paciente de aproximadamente 60 -80 kg, la dosis administradas estaría entre 2700 y 4400 UI por cada

Oficio N° 13267 de 24 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001314

uno de los tratamientos. Y dichas dosis puede ser alcanzadas por formulaciones con diferentes concentraciones del factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) en diferentes regímenes de dosificación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica intravenosa de rVWF conocida en D1 con el fin de ajustar las concentraciones del VWF para incrementar el nivel plasmático de rVWF a entre 50 y 100 IU/dL?

Sin embargo, el documento D2 establece que el uso de concentrados de VWF en pacientes que se someten a una cirugía mayor tiene como objetivo mantener los niveles plasmáticos de FVIII en torno a 80-100 UI/dL durante al menos un par de días y por encima de 50 UI/dL durante 5-7 días adicionales a partir de entonces y define que una dosis de carga de 50 UI/kg de VWF generalmente se administra en casos graves 1 hora antes de la cirugía, seguida de dosis diarias similares durante los dos días siguientes. (Pág 2 S10, Col. 2, Lin 25-31).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar/ajustar las concentraciones del factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) de las formulaciones farmacéuticas intravenosa divulgadas en el documento D1 para alcanzar un dosis por encima de 50 UI/kg de VWF recomendada en la enseñanzas del documento D2 de tal forma que se obtengan niveles plasmáticos de FVIII en torno a 80-100 UI/dL llegando al objeto de la reivindicación 1 por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica reclamada de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010/048275	1 a 10	Nivel inventivo
D2	Castaman G. <i>Blood Transfusion</i>	1 a 10	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente al argumento del solicitante con relación a la objeción claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que la expresión “*menos de 300 mM de cloruro de sodio*” no impide que la composición reclamada sea comparada con las enseñanzas del estado de la técnica.

Esta Oficina se permite indicar que si bien el término “*menos de*” es relativo, efectivamente puede ser comparado fácilmente con el estado de la técnica actual y no interfiere con el análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud. De la misma forma, el establecer un rango fijo de cloruro de sodio a la composición reclamada no le proporciona un efecto técnico sorprendente a dicha composición. Por lo que la presente objeción se entiende por superada.

Oficio N° 13267 de 24 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001314

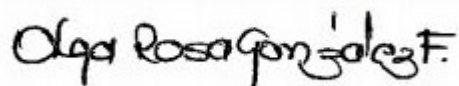
Por otro lado, en cuanto a la objeción de novedad el solicitante expresa que *“En el Oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que las Reivindicaciones 1 a 11 anteriormente presentadas carecen de novedad a la luz del documento D1. No obstante, me permito resaltar que, tal y como se expuso anteriormente, el alcance de la Reivindicación 1 se ha restringido usando la materia de la Reivindicación 2 anteriormente presentada, es decir, se ha especificado que la composición reclamada comprende de “500 IU/mL a 10000 IU/mL de factor de Von Willebrand recombinante (rVWF)”, la cual es una característica que no solo no incluye el valor de “120 UI/mL” usado por el Examinador para plantear su objeción, sino que además no se revela en ninguna parte del documento D1.”*

Ahora bien, una vez analizado el nuevo capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Dirección encuentra que la falta de novedad han sido superada en la medida que el rango de concentración reclamados en la composición de reivindicación 1, no incluye los valores de concentración del factor de Von Willebrand recombinante (rVWF) que se encuentran reportados en el documento D1. Sin embargo, como se puede observar en el análisis de patentabilidad, el documento D1 fue tenido en cuenta como el estado de la técnica más cercano para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 13267 de 24 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001314

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001314		1°		2°		3°	x	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/041319		9 de julio de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
16-08-2022				x					
Solicitante									
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-10
Palabras clave utilizadas	Recombinant Von Willebrand factor (rVWF) AND VWF activity 50 y 100 IU/dL. AND Surgery
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/36, A61P 7/04
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	WO2010/048275	29/04/2010	1 a 10	Resumen, Figura 1, tabla 4, tabla 9, Parr. [0010], [0067] y [0095]	Y
	WO2012/171031	13/12/2012	-	-	A
	WO2012/171031	13/12/2012	-	-	A
Espacenet	WO2015188224	17/12/2015	-	-	A
	US201612909	12/05/2016	-	-	A
Google academics	Castaman G. (2011).	Mayo 2011	1-10	(Pág 2. S10, Col. 2, Lin 25-31).	Y
	Gill J.C (2017)	07/12/2017	-	-	XP
Clinical Trial	NCT02283268	31/08/2017	-	-	XP
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
Gill, J. C., et al. (2017). Recombinant Von Willebrand Factor Administration: Dosing Considerations and Rapid Stabilization of Endogenous Plasma FVIII Levels in Patients with Severe Von Willebrand Disease. <i>Blood</i> , 130, 3682. Recuperado de https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.3682.3682 (XP) Castaman G. (2011). Treatment of Von Willebrand disease with FVIII/VWF concentrates. <i>Blood Transfus</i> ;9 Suppl 2(Suppl 2):s9-13. doi: 10.2450/2011.003S. Clinical trials phase 3, elective surgery study (NCT02283268) Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02283268					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (16/08/2022)					