

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149371- -00013-0000

Fecha: 2013-02-20 16:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Medellín
Clara Múnera

Re: Expediente N° 09-149.371

**Solicitud de Patente de Invención “FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-
CD20 ESTABLES A LA TEMPERATURA Y CIZALLADURA”**

Solicitante: GLAXOSMITHKLINE LLC

Nuestra Ref.: P2009/000222

RESPUESTA AL OFICIO No. 17984, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 440
DE FECHA 09 DE OCTUBRE DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 4 a 8 no son claras porque mencionan un resultado a alcanzar, lo cual no define el alcance de la invención.

b- En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que un resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención, sin embargo, puede aparecer en la reivindicación acompañado de las características técnicas que definen la invención¹.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.6.6 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

De otra parte, las Reivindicaciones 4 a 8 objetadas por la Examinadora reclaman diferentes temperaturas en las cuales la Formulación de la Reivindicación 1 es estable y durante cuánto tiempo.

Así, y aplicando las directrices del MAP citadas anteriormente, es evidente que la Reivindicación 1 reclama todas las características estructurales esenciales de las formulaciones de la presente invención, por tanto, las Reivindicaciones 4 a 8, al ser dependientes de la Reivindicación 1, simplemente describen la temperatura a la cual son estables las formulaciones aquí reivindicadas, acompañadas de las características esenciales reclamadas en la Reivindicación 1. Es decir, dichas reivindicaciones, que son dependientes de la Reivindicación 1, reclaman un resultado que alcanzan las composiciones de la Reivindicación 1, definidas por sus características técnicas.

En conclusión, las reivindicaciones pueden ser tan amplias como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, incluyendo las características funcionales, siempre y cuando estén asociadas a las características técnicas esenciales, tal como lo reclama la presente invención, por lo que a la luz de los lineamientos citados, las Reivindicaciones 4 a 8 son aceptables al ser dependientes de la Reivindicación 1 que incluye las características técnicas esenciales y estructurales.

2. a- La Examinadora señala que las patentes US2006246004 (D1) y WO2007036745 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D2, que se considera como el estado de la técnica más cercano a la invención, divulga formulaciones que contienen un anticuerpo, acetato de sodio de 1-100 mM, cloruro de sodio de 10-200 mM, arginina en su forma libre, EDTA, polisorbato 80 de 0.001-0.1% y tiene un pH de 5,5, el cual también divulga que las formulaciones se mantienen estables después de 12 meses a 0.25 y 70°C.

La Examinadora argumenta que la diferencia entre la presente invención y D2 es que la presente invención contiene específicamente el anticuerpo anti-CD20, además de que varían en el contenido de arginina y de EDTA.

Adicionalmente, la Examinadora argumenta que D1 divulga anticuerpos CD20 humanizados mejorados de unión para el tratamiento de tumores malignos de células B y enfermedades autoinmunes. D1 también divulga composiciones que contienen acetato de sodio, cloruro de sodio, arginina, EDTA, polisorbato 80 y pH 5,5.

Así, la Examinadora anota que las composiciones de D1 son estables a pH de 5,5, y D2 también recomienda usar dicho valor de pH. La Examinadora argumenta que no hay evidencia de que al incluir específicamente el anticuerpo anti-CD20 y las cantidades de arginina y de EDTA en la formulación de D2, se logró algún efecto técnico diferente al divulgado en dicho documento, puesto que esta formulación ya es estable.

La Examinadora concluye que a la luz de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo anti CD20 y las proporciones específicas de arginina y EDTA en la formulación de D2, derivando de manera obvia la formulación de la presente invención.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar nuevamente que la presente invención reclama particularmente una formulación de anticuerpo anti-CD20 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-CD20, en la que la formulación comprende además acetato sódico 10 a 100 mM, cloruro sódico 25 a 100 mM, base libre de arginina al 0,5 a 5%, EDTA 0,02 a 0,2 mM, polisorbato 80 al 0,01 a 0,2% y está ajustada a pH 5,0 a 7,0.

Es decir, la presente invención proporciona **formulaciones de un anticuerpo anti-CD20 estables a la temperatura y a la fuerza de cizalla**, más estable que las formulaciones estándar (tales como las que contienen citrato 30 mM, cloruro de sodio 100 mM y pH 6.5)

ii) Ahora bien, con respecto al arte previo citado por la Examinadora, es importante señalar que D1 divulga anticuerpos 2H7 humanizados, útiles para el tratamiento de trastornos autoinmunes. Es decir, D1 **no** divulga ni enseña formulaciones que contengan particularmente anticuerpos CD20.

Adicionalmente, D1 únicamente enseña e ilustra el uso de EDTA como adyuvante en la preparación de medios de cultivo durante los procesos de cultivo celular. Además, **nada** en D1 enseña o siquiera sugiere la inclusión particular y específica de arginina como excipiente en el desarrollo de las formulaciones allí divulgadas, y mucho menos que la combinación particular de EDTA y arginina proporcionan formulaciones estables que contienen el anticuerpo anti CD20.

En el mejor de los casos, D1 enseña que el EDTA es un agente quelante, lo cual es conocido por cualquier persona medianamente versada en la materia. Adicionalmente, nada en D1 enseña o

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

siquiera sugiere las cantidades necesarias y específicas de EDTA en combinación con arginina. Así, nada en dicho documento motivaría a la persona medianamente versada en la materia a incluir tales elementos en una formulación de un anticuerpo como aquí se reclama, las cuales además proporcionan los efectos sorprendentes e inesperados relacionados con su estabilidad (estables a temperatura y fuerza de cizallamiento). En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 habría estado motivada a desarrollar y producir formulaciones para anticuerpos 2H7 humanizados, completamente diferentes y alejadas de las formulaciones aquí reclamadas.

A su vez, D2 divulga formulaciones farmacéuticas que comprenden únicamente un anticuerpo interleuquin-13 y un buffer de acetato. Contrario a lo divulgado en D2, y completamente alejado de ello, la presente invención reclama una formulación que comprende un anticuerpo anti-CD20, que además comprende acetato sódico 10 a 100 mM, cloruro sódico 25 a 100 mM, base libre de arginina al 0,5 a 5%, EDTA 0,02 a 0,2 mM, polisorbato 80 al 0,01 a 0,2% y está ajustada a pH 5,0 a 7,0. Es decir, el hecho que las formulaciones de D2 comprendan anticuerpos y que el sistema buffer de acetato sea conocido en el estado del arte, no hace automáticamente obvia la presente invención.

De hecho, no existe enseñanza o motivación alguna en D2 (y menos en D1) que guíe unidireccionalmente a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar y producir una formulación que contenga un anticuerpo anti-CD20 y que específicamente comprenda:

- 10-100 mM de un buffer de acetato;
- **0.5-5% de arginina**
- 25-100 mM de NaCl;
- **0.02-0.2 mM de EDTA;**
- 0.01-0.2% de polisorbato 80;
- pH entre 5.0 y 7.0.

Menos aún, a partir del arte previo la persona medianamente versada en la materia tendría alguna expectativa de éxito de obtener las propiedades fisicoquímicas superiores que presenta la formulación aquí reivindicada, en comparación con las formulaciones divulgadas en el estado del arte, por ejemplo, aquellas que comprenden un buffer de citrato.

La Examinadora simplemente encuentra elementos específicos en el arte previo, y los combina de manera arbitraria para encajar en la presente invención, sin considerar el arte previo y la presente invención como un todo, como si de armar un rompecabezas se tratara.

No es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a partir del arte previo a incluir el anticuerpo anti CD20 y las proporciones específicas de arginina y EDTA, como se menciona en su examen de fondo, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

iii) Ahora bien, con respecto a los efectos técnicos de la presente invención, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los Ejemplos 3.1 y 3.2 y las Figuras 1 y 2 en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, en los cuales se muestran los resultados obtenidos por la formulación aquí reclamada (Plataforma) en comparación con una formulación estándar, como se muestra a continuación:

<u>Tiempo de la agitación</u>	<u>Aspecto</u>
Inicial	
Estándar	Transparente, incoloro, 1-2 partículas presentes
Plataforma	Transparente, incoloro, sin partículas
18,5 horas	
Estándar	Transparente, incoloro, varias partículas grandes presentes
Plataforma	Transparente, incoloro, sin partículas
42 horas	
Estándar	Turbio, incoloro, varias partículas grandes presentes
Plataforma	Ligeramente turbio, incoloro, sin partículas

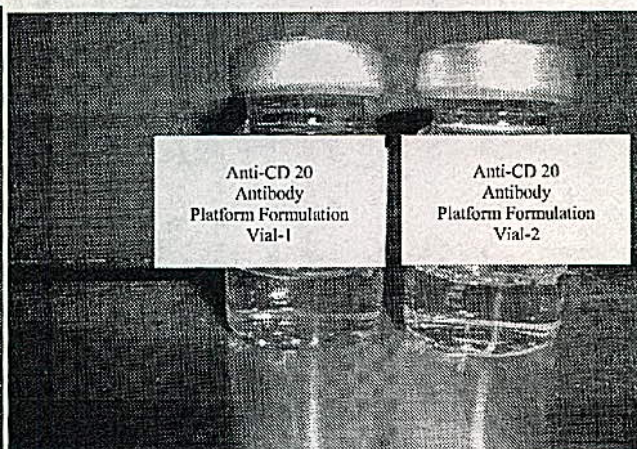
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Figure 1



Figure 2



Como se desprende de la tabla y figuras anteriores, en la formulación aquí reclamada se evidencia una sorprendente e inesperada reducción en la turbiedad y en la presencia de partículas, lo que en términos fisicoquímicos representa una mayor estabilidad de la formulación del anticuerpo anti-CD20 y por tanto una mayor vida útil.

Vale la pena recordar que la estabilidad de un anticuerpo en una formulación es una característica de vital importancia en el desarrollo de una nueva forma farmacéutica ya que a mayor estabilidad del anticuerpo, mayor vida útil de la forma farmacéutica en almacenamiento y por tanto mayor actividad terapéutica, puesto que el anticuerpo no se degrada y el paciente recibe la dosis requerida para aliviar determinada patología. Así las cosas, los valores obtenidos en la reducción de turbiedad y presencia de partículas evidencian efectos sorprendentes e inesperados, ya que demuestran una mayor estabilidad en el almacenamiento, lo cual no fue sugerido ni motivado por el arte previo, y mucho menos esperado a partir de las enseñanzas en dichos documentos. De hecho, D1 y D2 ni siquiera ilustran ejemplos o proporcionan datos o información farmacotécnica o fisicoquímica alguna sobre el grado de estabilidad que pudiera llegar a tener una formulación que contiene el anticuerpo anti-CD20, junto con la combinación de EDTA y arginina, tal como lo reclama la presente invención.

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 no habrían encontrado motivación o sugerencia alguna que la hubiera llevado a producir la formulación de la presente invención, particularmente comprendiendo los componentes y cantidades específicas aquí reclamadas, y mucho menos que dicha formulación presentara la estabilidad superior lograda. De hecho, es importante aclarar que las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, del tal forma que una persona del oficio normalmente versada en la materia no puede esperar o predecir razonablemente, los efectos de composiciones recientemente diseñados.

Adicionalmente, y a la luz de lo anterior, es importante recordar que según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), debe reconocerse que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presenten un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.² En el presente caso, no solo una formulación de un anticuerpo anti-CD20 es inesperada y no fue motivada por el arte previo, sino también su estabilidad demostrada en la tabla y figuras anteriormente citadas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

En conclusión, nada en el arte previo citado por la Examinadora proporciona motivación alguna para desarrollar una formulación que contenga el anticuerpo anti-CD20 y que necesariamente contenga EDTA y arginina, tal como se reclama en la presente invención, y mucho menos esperar que dicha formulación presentara las inesperadas y sorprendentes propiedades ilustradas en los Ejemplos 3.1 y 3.2. Por lo tanto, nada en el arte previo citado por la Examinadora proporciona información alguna sobre cómo derivar de manera obvia y sin esfuerzo intelectual la materia reclamada en la presente invención, por lo que reviste nivel inventivo.

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)