

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 - 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 - 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. -Colomb

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-153702- -00005-0000

Fecha: 2014-02-21 13:33:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Doctor

José Luis SALAZAR LOPEZ

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

REF.	Expediente No.:	12-153702
	Patente de Invención:	"FORMULACIÓN ESTABLE DE MIA/CD-RAP"
	PCT:	PCT/EP2011/056622
	Clasificación Int.:	C07K 14/78; 14/47; A61K 38/18; 47/22; 9/00
	Solicitante:	SCIL TECHNOLOGY GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO NO.23161 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 24 DE DICIEMBRE 2013.

Humberto RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17'192.062 de Bogotá, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la Sociedad **SCIL TECHNOLOGY GMBH**, domiciliada en Fraunhoferstrasse 5 82152, Martinsried, Alemania; conforme al poder que para todos los efectos relacionadas con la Propiedad Industrial me fue conferido por la citada compañía, debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No.23161, notificado por Estado el 24 de Diciembre de 2013, me permito:

Manifiestar:

I- En el informe oficial emitido sobre la presente solicitud, se han emitido las objeciones que a continuación se resumen:

1. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión "donde la proteína CD-RAPP se disuelve directamente en esa parte", no se entiende a que se refiere, se solicita la modificación.

Las reivindicaciones 2, 7, 14 y 15 no son claras porque los términos "aproximadamente", "preferentemente", "al menos" son imprecisos y no limitativos.

Las reivindicaciones 3, 4, 5 y 6, no son claras, ni concisas y no se encuentran sustentadas, pues se refieren a los términos amortiguador, modificados de tonicidad, estabilizador y excipientes, los cuales son géneros funcionales de ingredientes que dan la posibilidad de un gran número composiciones que son se encuentran sustentadas en

- la descripción. Se sugiere al solicitante hacer una razonable generalización de las formulaciones sustentadas en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 13 no está sustentada en el capítulo descriptivo porque se encabeza por la palabra kit, se le aclara al solicitante que un kit está comprendido por una combinación nueva e inventiva de 2 o más agentes terapéuticos, que comprenden un envase y un empaque.

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. Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

2. 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: abril 27 de 2010 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2008040556	"Dried reconstituted vesicle formation for pharmaceutical application"	10/abril/2008
D2	US2003202972	"Protein formulation"	13/junio/2006
D3	US2003180287	"Polypeptide formulation"	25/septiembre/2003

El documento D1 divulga composiciones para reconstitución en agua que contienen proteínas hidrofílicas encapsuladas en liposomas multilamelares. (Pág.1)

El documento D2 enseña formulaciones liofilizadas para reconstitución que contienen proteínas para administración subcutánea. (Pág. 1 Párr. [0001])

El documento D3 enseña composiciones que contienen composiciones farmacéuticas que contienen polipéptidos con un dominio Fc de una inmunoglobulina. (Párr. [0002])

3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Nivel inventivo frente a D1 y D2

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan formulaciones que contienen proteínas junto a aminoácidos cargados.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Nivel inventivo frente a D1 y D2

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan formulaciones que contienen proteínas junto a aminoácidos cargados.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación del documento D1 consiste en la presentación en una forma de liposomas de la proteína CD-RAP.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación del documento D2 consiste en que la proteína de la formulación es un anticuerpo anti-HER2.

El efecto que logra el incluir la proteína CD-RAP en una formulación que contiene aminoácidos cargados es mejorar su estabilidad-

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como: "proporcionar composiciones que contengan la proteína CD-RAP y que presenten buena estabilidad".

Sin embargo, el documento D1 divulga el uso de aminoácidos cargados en forma de agentes promotores de fusión, tales como: arginina, histidina, lisina o citrulina para mejorar la estabilidad de liposomas multilamerales que contienen la proteína CD-RAP en cantidades de 2,5 g/ mL a 10 mg/mL en la formulación. Adicionalmente el documento D2 enseña formulaciones liofilizadas para reconstitución que contienen proteínas hidrofílicas como el anticuerpo anti-HERP2 en cantidades de 5 g/ mL a 50 mg/mL en combinación con tampones de histidina, como agentes lioprotectores para disminuir la agregación de las proteínas y mejorar la estabilidad de la composición. Por lo tanto, una persona con conocimientos en la materia tendría suficiente motivación de presentar proteínas hidrofílicas como la CD-RAP, en combinación con aminoácidos cargados para mejorar la estabilidad de esta en formulaciones líquidas, de aquí que la reivindicación 1 se considera obvia, a la luz de los documentos D1 y D2.

Nivel inventivo frente a D1 y D3

Por otra parte los documentos D1 y D3 se consideran documentos cercanos a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan formulaciones que contienen proteínas hidrofílicas junto con aminoácidos cargados.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación del documento D1 consiste en la presentación en una forma de liposomas de la proteína CD-RAP.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación del documento D3 consiste en que la proteína de la formulación es CD-RAP.

El efecto que logra el incluir la proteína CD-RAP en una formulación que contiene aminoácidos cargados es mejorar su estabilidad-

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como: "proporcionar composiciones que contengan la proteína CD-RAP y que presenten buena estabilidad".

Sin embargo, el documento D1 divulga el uso de aminoácidos cargados en forma de agentes promotores de fusión, tales como: arginina, histidina, lisina o citrulina para

mejorar la estabilidad de liposomas multilamerales que contienen la proteína CD-RAP en cantidades de 2,5 g/ mL a 10 mg/mL en la formulación. Adicionalmente el documento D3 enseña formulaciones farmacéuticas que comprenden polipéptidos solubles como el Etanercept en combinación con inhibidores de la agregación como la arginina. Por lo tanto, una persona con conocimientos en la materia y con las enseñanzas de D3 tendría suficiente motivación de incluir la proteína CD-RAP en formulaciones que contienen inhibidores de la agregación como la arginina para de esta forma llegar al objeto de la solicitud. Por lo tanto la misma carece de nivel inventivo.

4. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008040556	1-15	Novedad
D2	US2003202972	1-15	Nivel inventivo
D3	US2003180287	1-15	Nivel inventivo

II- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

1. De la solicitud de patente

Reivindicaciones

Acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-13), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud internacional PCT originalmente presentada, y por lo tanto es permitido según el artículo 34 de la Decisión 486.

En cuanto a las objeciones emitidas por el examinador en su reporte de examen de patentabilidad, tenemos las siguientes consideraciones:

- La actual reivindicación 1 ha sido enmendada detallando que la proteína CD-RAP se disuelve en la fase acuosa de la formulación. El soporte a esta enmienda se puede encontrar en los párrafos [0021] y [0022] de la descripción presentada originalmente con la solicitud internacional PCT (página 9, líneas 17-18).
- Los términos "aproximadamente", "preferentemente" y "al menos" se han eliminado de las nuevas reivindicaciones que se adjunta, para superar esta objeción del examinador.
- En cuanto a las objeciones contra los términos "tampón o amortiguador", "modificador de la tonicidad", "estabilizador" y "excipientes", respetuosamente discrepamos de las mismas, ya que la limitación de estos términos conllevaría a una restricción inadecuada e injusta del objeto reivindicado.

Independientemente de que un experto medio en la materia reconocería estos términos como ampliamente utilizados y conocidos en el campo técnico en cuestión, al igual que las sustancias que caerían dentro de esas definiciones, debe considerarse que toda materia reivindicada debe interpretarse sobre la base del

contenido de la descripción de la solicitud. En el presente caso los términos objetados también se describen en la memoria descriptiva de la solicitud. Por ejemplo, "tampón" se define en los párrafos [0082]-[0091] de la descripción tal como fue presentada originalmente, "modificador de la tonicidad" aparece en los párrafos [0092]-[0093], "estabilizador" en los párrafos [0096]-[0100] y "excipiente" en los párrafos [0102]-[0117] de la descripción de la solicitud internacional PCT tal como se presentó originalmente. En consecuencia esta objeción del examinador por falta de claridad, concisión y sustento es inaceptable, ya que estos términos conocidos aparecen modificando la nueva formulación farmacéutica objeto de la presente invención.

- De manera similar tampoco aceptamos la objeción contra la falta de sustento de la reivindicación original 13 (nueva reivindicación 13), cuyo contenido se encuentra debidamente sustentado en la descripción de la solicitud internacional como originalmente se presentó, específicamente en el párrafo [0052] de la misma, donde se plantea:

[0152] En otra modalidad, la presente invención concierne a un kit (o artículo fabricado) o recipiente, que contiene una formulación de la invención. La formulación puede estar ya, de manera preferente, en un estado líquido. Sin embargo, alternativamente, puede estar preferentemente en un estado liofilizado. También puede estar en un estado congelado, liofilizado, secado por congelación o secado por atomización.

En consecuencia, si la formulación está en un estado diferente del líquido, esta puede prepararse por el practicante como una composición farmacéutica acuosa (líquida). Por ejemplo, la formulación puede liofilizarse y tendría que ser reconstituida posteriormente. En consecuencia, el kit puede comprender además medios para la reconstitución de una formulación congelada, liofilizada, secada por congelación o secada por aspersion y/o medios para diluir la formulación y/o medios para administrar la formulación o composición farmacéutica, respectivamente. El kit también puede ser acompañado por instrucciones de uso.

Por otra parte, no coincidimos con la definición que plantea el examinador de que un kit está constituido por una combinación nueva o inventiva de 2 o más agentes terapéuticos. Un kit puede ser también un conjunto de reactivos que se combinan para poder utilizarse, como el caso de la presente invención, que incluye una formulación que se liofiliza para su mejor preservación, e incluye adicionalmente medios que sirven para la reconstitución de dicha formulación para su posterior uso, así como podría contener adicional y eventualmente, medios para la administración de la formulación farmacéutica e instrucciones para su uso.

Entendemos que en la memoria descriptiva de la solicitud original, y en particular en el párrafo citado previamente, hay suficiente sustento y explicación para que la nueva reivindicación 13 se acepte.

- Tampoco comprendemos la objeción basada en un número excesivo de

reivindicaciones independientes, ya que en las reivindicaciones originales, sólo habían dos reivindicaciones independientes, al igual que el nuevo capítulo reivindicatorio que adjuntamos: la reivindicación 1, dirigida a la formulación acuosa estable y la reivindicación 13 dirigida al kit que la contiene (reivindicaciones originales 1 y 13). Todas las demás reivindicaciones dependen de al menos la reivindicación 1.

2. Análisis de Patentabilidad - Novedad y actividad inventiva

2.1. Novedad:

De acuerdo con la opinión positiva del examinador sobre la novedad de la reivindicación 1 original, debe sobrentenderse que las nuevas reivindicaciones 1-13 aquí propuestas son nuevas también. Las modificaciones de las reivindicaciones originales que se presentan, se han establecido para incluir alguna característica basada en la descripción, o eliminar algunos términos para superar las objeciones de falta de claridad planteadas por el examinador. Estas enmiendas, en consecuencia, no alteran la esencia de la invención y, por lo tanto, no afectan a la novedad del nuevo capítulo reivindicatorio sobre los documentos D1-D3.

2.2. Actividad Inventiva:

2.2.1. Estado de la técnica relacionado

Con respecto a la propuesta del examinador de considerar el documento **D1** (WO 2008 040 556 A1) como el documento de la técnica más cercano, a continuación discutiremos este documento en detalles con el fin de ilustrar su respectiva relevancia para la evaluación de la actividad inventiva de la presente invención.

El documento D1 describe composiciones de vesículas secas reconstituidas en formulaciones con agua basadas en las mismas, dichas formulaciones que contienen la proteína CD-RAP.

2.2.2. Invención reivindicada

La presente solicitud se refiere a una formulación acuosa estable que comprende al menos 5 mg/ml de la proteína CD-RAP y un aminoácido cargado definido, en el que la proteína CD-RAP se disuelve directamente en la fase acuosa.

2.2.3. Diferencias técnicas entre la invención reivindicada y el documento de la técnica anterior

La invención de la presente solicitud se diferencia de las enseñanzas divulgadas en el documento **D1** de la técnica anterior, en las características que se relacionan a continuación:

- Formación de liposomas multilaminares, cuyos liposomas encapsulan al principio activo

En primer lugar debe notarse que el documento **D1** está dirigido a la provisión de una composición seca que comprende la proteína CD-RAP secada por

lío-filización, un lípido y un agente promotor de la fusión. Después de la reconstitución, se forman los liposomas multilaminares que encapsulan el agente activo (página 7, líneas 1-4). Este documento describe además que el uso de liposomas secos resuelve los problemas de estabilidad, tales como la agregación de la proteína CD-RAP (página 8, líneas 10-13).

En contraste, la presente solicitud proporciona una formulación acuosa estable, en la que la proteína CD-RAP se disuelve directamente con un aminoácido cargado definido (página 7, líneas 28-31; página 19, líneas 17-18). El término "disuelta" en el sentido de la presente invención, incluye que CD-RAP se encuentra esencialmente no encapsulada y/o atrapada (página 7, líneas 28-31).

- Concentración de CD-RAP en la composición/formulación

La proteína CD-RAP en **D1** se utiliza en los ejemplos en concentraciones que van desde 0.3 mg/ml a 3 mg/ml (página 33, líneas 6, 21; página 35, línea 32; página 36, líneas 26-27; página 38, línea 33; página 40, líneas 15-16; página 42, línea 17). Además, la cantidad de proteína en la composición descrita en D1 parece estar en función de la cantidad de lípido liposomal (página 25, líneas 24-26).

La concentración de proteína de CD-RAP de la presente invención, sin embargo, se establece como un valor mínimo de 5 mg/ml (página 42, línea 6-8), en nada coincidente con el rango divulgado por D1.

- Adición de aminoácidos

En **D1** se afirma que "los aminoácidos alcalinos no protegen las vesículas durante el secado por congelación, pero, sorprendentemente, promueven el proceso de fusión esencial para la obtención de vesículas multilamelares [...]. Además de este efecto, el uso de estos aminoácidos sorprendentemente es compatible con la estabilidad de la proteína formulada durante el secado por congelación " (página 10, línea 31 hasta página 11, líneas 1-3).

Como resultado de ello, la idea subyacente a la invención descrita en **D1** tiene por objeto una composición que contiene vesículas, e implica aminoácidos alcalinos a saber, lisina, arginina e histidina, como promotores de la fusión, con el fin de obtener estas vesículas, así como un estabilizador de la proteína formulada. Una proteína formulada de acuerdo con **D1**, sin embargo, se refiere a una formulación que comprende la proteína CD-RAP, lípidos/vesículas y un promotor de fusión. En resumen, el uso de aminoácidos alcalinos usados en **D1** está vinculado exclusivamente a la presencia de lípidos/vesículas.

Sin embargo, la presente invención proporciona una solución acuosa estable que virtualmente carece de tales vesículas, y divulga aminoácidos polares, ácidos y alcalinos cargados, presentes en esa solución. Por lo tanto, en comparación con **D1**, en la presente invención se utiliza una mayor variabilidad de aminoácidos.

2.3. - Problema técnico

Teniendo en cuenta las diferencias técnicas entre el documento **D1** y la presente invención, el problema técnico objetivo podría reconocerse como el suministro de una formulación alternativa estable que comprende altas concentraciones de la proteína CD-RAP.

2.4. Evaluación de la actividad inventiva

2.4.1. El examinador debe entender que para la evaluación de la actividad inventiva, habría que considerar si el experto en el campo técnico en cuestión tuvo un incentivo o una motivación para combinar la formulación de la proteína CD-RAP conocida en la técnica anterior, con las enseñanzas de **D2** y **D3**, para generar una formulación acuosa estable que comprende al menos 5 mg/ml de CD-RAP. La pregunta no es si el experto "podría" haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación del documento del estado de la técnica más próximo, sino si él "habría" hecho eso debido a que el estado de la técnica lo incitó a que lo hiciera, con la esperanza de resolver el problema técnico objetivo o buscando encontrar alguna mejora o ventaja.

En primer lugar, y tal como se establece más arriba, el documento **D1** describe una composición que contiene vesículas, y utiliza aminoácidos alcalinos como promotores de la fusión, con el fin de obtener estas vesículas, así como proporcionar un estabilizador de la proteína formulada con lípidos(s) en el proceso de liofilización.

Por lo tanto, el uso de aminoácidos en **D1** está vinculado a los lípidos/vesículas. La presente invención, sin embargo, virtualmente carece de dichas vesículas. Por lo tanto, no existe el incentivo para utilizar aminoácidos para mejorar una formulación acuosa que comprende la proteína CD-RAP en **D1**, tampoco.

Además, las concentraciones usadas para la proteína CD-RAP en **D1** son más bajas que las concentraciones descritas para la presente solicitud. Más allá de eso, las vesículas tienen que prepararse antes de que se mezclen con la proteína CD-RAP (por ejemplo página 33, líneas 5-6, 20-21; página 35, líneas 31-32), provocando con ello un paso adicional en comparación con la presente invención. La omisión de este paso, sin embargo, no es evidente para una persona experta en la técnica, ya que utilizando liposomas secos se resuelven problemas de estabilidad, tales como la agregación de la proteína CD-RAP en **D1** (página. 8, líneas 10-13).

Por lo tanto, respetuosamente consideramos que la presente invención no es evidente para la persona experta en la técnica, y por lo tanto ha de considerarse que la misma tiene nivel inventivo sobre **D1**.

2.4.2. Por otra parte, el documento **D2** describe soluciones acuosas reconstituidas del anticuerpo pre-liofilizado rhuMAb HER2, en las cuales se utiliza tampón de

histidina por sus propiedades lioprotectoras (párrafo [0013]). Los lioprotectores, a modo de ejemplo en **D2**, incluyen también azúcares tales como sacarosa o trehalosa; un aminoácido tal como glutamato monosódico o histidina; una metilamina; una sal liotrópica; etc. El lioprotector preferido es un azúcar no reductor, tal como trehalosa o sacarosa (párrafo [0052]). Por lo tanto, **D2** usa histidina como una entre muchas más opciones para reducir la inestabilidad química y/o física del anticuerpo luego de la liofilización. Sin embargo, se prefieren la trehalosa o la sacarosa (Ejemplo 1 de **D2**; párrafo [0052]) y bajo ciertas circunstancias, la trehalosa parece ser el estabilizador primario (párrafo [0134]). Por lo tanto, la enseñanza de **D2** más bien apunta al uso del manitol y/o la sacarosa como un inhibidor de la agregación de rhuMAb HER2.

Por otra parte, **D2** se refiere a un anticuerpo y por lo tanto a una proteína diferente de CD-RAP. Sin embargo, es conocido para el experto conocedor de la materia, que lo que se aplica a una proteína no necesariamente puede ser práctico para otra proteína.

Por lo tanto, no existe ningún incentivo en **D2**, aún en combinación con el uso de aminoácidos como un promotor de la fusión con el fin de obtener vesículas como se describe en **D1**, para el uso particular de los aminoácidos en una formulación acuosa estable que comprende la proteína CD-RAP.

2.4.3. Finalmente, **D3** describe una formulación acuosa estable que comprende un dominio Fc que contiene el polipéptido y un inhibidor de la agregación, tal como L-arginina o L-cisteína. Además, en la opinión escrita se refiere a una composición preferida que comprende TNFR: Fc 25 mg/ml; 25 mM de L-arginina, 25 mM de fosfato de sodio, 98 mM de cloruro de sodio y 1% de sacarosa, con un pH de 6,2 (párrafo [0050]). En el párrafo [0044] se afirma explícitamente que los aminoácidos L-arginina y L-cisteína actúan para reducir la agregación del dominio Fc que contiene el polipéptido en una formulación. Sin embargo, la presente invención se refiere a una proteína diferente, a saber, la proteína CD-RAP.

2.4.4. A partir de la aproximación divulgada en **D1**, la persona experta en la técnica relacionada, enfrentando el problema técnico especificado anteriormente, llegaría a la conclusión de que las vesículas secas resuelven el problema de la estabilidad de la proteína CD-RAP y habría intentado aumentar las concentraciones de la proteína mediante el aumento también la cantidad de vesículas o lípidos en la formulación.

2.4.5. Por otra parte, si la persona experta en la materia tenía la intención de comenzar conceptualmente con un nuevo sistema de tampón, habría considerado muchas opciones diferentes, como las que se describen en **D2** y **D3**, las cuales apuntan a muchas posibilidades diferentes que parecen ser distintas para las diferentes proteínas.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 10 de 10

Expediente No. 12-153702

2.4.6. En consecuencia, respetuosamente consideramos que la presente invención no se deriva de manera evidente de lo divulgado en **D1**, ni de sus combinaciones con los documentos **D2** o **D3**, pues el técnico experto necesariamente habría tenido que considerar muchas de las opciones sugeridas en estos documentos que apuntan a estabilizar la proteína CD-RAP, véase por ejemplo la Figura 1 de la presente solicitud, ya que no habría sabido qué opción de las posibles habría tenido éxito, en consecuencia habría tenido necesariamente que realizar experimentación adicional para arribar a las características particularmente definidas en la actual reivindicación 1, lo que evidencia la no obviedad de la misma.

Teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones que se adjuntan definen la materia que se desea proteger, siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción, consideramos que se han subsanado todos y cada uno de las objeciones expuestas por el examinador, por tanto el nuevo capítulo reivindicatorio contiene materia nueva e inventiva susceptible de considerarse patentable conforme lo establece la Decisión 486. Solicito en consecuencia que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

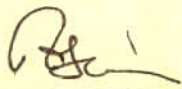
Anexo:

- i. Capítulo reivindicatorio modificado (reivindicaciones 1-13).

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, solicito muy amablemente a su Despacho, llevar a cabo un nuevo estudio de patentabilidad teniendo en cuenta los argumentos aquí expuestos y sea concedido el privilegio de invención solicitado, y en caso contrario se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 de Consejo Superior
de la Judicatura.**

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Una formulación acuosa estable que comprende entre 5 y 30 mg/mL de CD-RAP y un aminoácido cargado seleccionado a partir del grupo que consiste de glicina, arginina, lisina, histidina, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales de los mismos, donde la proteína CD-RAP se disuelve directamente en la fase acuosa de la formulación.

2. La formulación según la reivindicación 1, donde dicho aminoácido tiene una carga neta a un pH entre 6 y 8.

3. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un tampón.

4. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un modificador de la tonicidad.

5. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un estabilizador.

6. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende además un excipiente.

7. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha formulación tiene un pH entre 6 y 8.

8. La formulación según la reivindicación 1, donde el aminoácido se selecciona a partir del grupo que consiste de arginina, histidina, lisina y ácido glutámico.

9. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual se encuentra en forma congelada, liofilizada, secada por congelación o secada por atomización.

10. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende 30 mg/mL de CD-RAP y donde el tampón se selecciona a partir del grupo que consiste de fosfato de potasio, cloruro de TRIS, histidina,

arginina y glutamato, y el aminoácido se selecciona a partir del grupo que consiste de aspartato, glutamato, arginina, lisina y glicina.

11. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la cual el glutamato es fosfato de glutamato, la arginina es fosfato de arginina o cloruro de arginina y la histidina es cloruro de histidina o fosfato de histidina.

12. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende 30 mg/mL de CD-RAP y

(i) 50 mM de cloruro TRIS y 2,5% de glutamato;

(ii) 50 mM de histidina y 2,5% (p/v) de glicina, 2,5% (p/v) de glutamato o 2,5% (p/v) de lisina;

(iii) 300 mM de cloruro de histidina a pH 6,0;

(iv) 50, 100, 200 o 300 mM de fosfato de histidina a pH 6.0;

(v) 350 mM de cloruro de arginina a pH 6,0;

(vi) 350 mM de fosfato de arginina a pH 6,0;

(vii) 350 mM de fosfato de arginina a pH 7,4; o

(viii) 300 mM de glutamato de potasio a pH 6.0.

13. Un envoltorio que comprende la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en forma congelada, liofilizada, secada por congelación, secada por aspersion, así como medios para su reconstitución y envases que los contienen, incluidos en un empaque apropiado.