

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-013109- -00004-0000

Fecha: 2015-12-10 16:44:47 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPULSIAREQUE Folios: 13

C-C

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **14.013.109**
Asunto : Solicitud de patente para: **"FORMULACIONES
ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS
ANTI- PCSK9"**
Solicitante : **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**
Fecha de solicitud : enero 23 de 2014

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero a oficio No. **9057** notificado por fijación en lista el 4 de agosto de 2015.

2. Mediante memorial del 14 de octubre de 2015 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **9057**.

3. Mediante oficio No. **9057** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a la unidad de invención del pliego reivindicatorio, a la novedad de las reivindicaciones 1, 4 a 26, 30, 32, 34 y 41 a 46 en vista del documento D1: WO2009100297 y al nivel inventivo de las reivindicaciones 2, 3, 27 a 29, 31, 33 y 35 a 40 en vista de los documentos D1: WO2009/100297, D2: US2010/0166768 y D3: WO2004/055164.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Sisk - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina E52 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 328 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se han caracterizado todas las composiciones por sus ingredientes y las proporciones de los mismos. En particular, los anticuerpos comprendidos en las composiciones reivindicadas se han caracterizado mediante las secuencias de la región determinante de la complementariedad de las cadenas pesada y ligera y mediante las secuencias de los dominios variables de cadena pesada y ligera. De manera que las objeciones relacionadas con la falta de claridad de la composición líquida reivindicada deben darse por superadas.
- Las expresiones “un tampón a pH 6 +/- 0.3”, “un detergente no iónico” y “un estabilizador” han sido reemplazadas por los compuestos químicos específicos como es evidente en las nuevas reivindicaciones independientes. Por este motivo, las objeciones hacia dichos términos deben verse superadas.
- Se ha eliminado la referencia al punto isoeléctrico de la totalidad del pliego reivindicatorio, por lo que se debe dar por superada la objeción con respecto a dicha caracterización de los anticuerpos.
- De manera similar, se ha eliminado del pliego la mención al porcentaje de conservación de la variante del anticuerpo con carga principal, por lo que la objeción hacia dicha caracterización debe verse superada.
- Las antiguas reivindicaciones 40 a 47 han sido eliminadas del pliego, por lo que la objeción hacia las mismas por repetir características técnicas debe verse superada.

- Con respecto a las antiguas reivindicaciones 51 a 55 que caracterizaban la composición mediante el envase en el cual están contenidas, se aclara a su Despacho que dicha materia no hace parte del nuevo pliego reivindicatorio, por lo que la objeción debe darse por superada.
- Finalmente, se desea aclarar que se han eliminado las marcas registradas de pliego reivindicatorio y consecuentemente, la objeción relacionada con las marcas debe verse superada.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.2 Argumentos a favor de la falta de Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486, hace referencia a:

“Artículo 25.-La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.”

Con respecto a la falta de unidad de invención, se aclara a su Despacho que el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta junto con este memorial se encuentra restringido al grupo inventivo 1, relacionado con una composición farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo antagonista de PCSK9. Por lo anterior, la objeción relacionada con la unidad de invención de la presente solicitud debe verse superada.

4.3 Argumentos a favor de la falta de Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

"Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida."

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención **SI** cumple con el requisito de novedad.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

Se desea resaltar que las nuevas reivindicaciones independientes comprenden las secuencias de los anticuerpos que antes habían sido incluidas en reivindicaciones dependientes que no fueron objetadas por novedad. Por consiguiente, el solicitante considera que la inclusión de estas secuencias en las reivindicaciones independientes es suficiente para que su Despacho reconozca la novedad de las composiciones reivindicadas, toda vez que no existe en el arte previo una composición que comprenda todas y cada una de las características técnicas esenciales de la presente invención, en particular no existe el documento D1 una composición que comprenda los anticuerpos con las secuencias que reivindica la presente solicitud.

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, la invención de la presente solicitud de patente es novedosa sobre el documento del estado de la técnica D1 citado por el Examinador.

4.4 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

En cuanto al nivel inventivo de la solicitud se desean aclarar los siguientes puntos:

El solicitante invirtió una cantidad significativa de esfuerzo y tiempo al desarrollar formulaciones farmacéuticas estables de un anticuerpo (o de un fragmento del mismo) que se une específicamente a PCSK9 humano, en donde dicho anticuerpo (o fragmento) "retendría un grado aceptable de estructura química o función biológica después de su almacenamiento bajo condiciones definidas". El solicitante analizó un gran número de soluciones tampón, co-solventes orgánicos, estabilizantes térmicos, y similares para

identificar excipientes estabilizantes de anticuerpos, como se muestra en los ejemplos 1 a 15 de la presente solicitud.

Adicionalmente, el solicitante midió la estabilidad de las formulaciones mediante:

- (i) determinar el porcentaje de anticuerpo nativo que permanece en la formulación después del almacenamiento durante un periodo de tiempo definido y bajo una temperatura definida; (ii) determinar el porcentaje de anticuerpo agregado en la formulación después del almacenamiento durante un periodo de tiempo definido y bajo una temperatura definida; (iii) determinar el porcentaje de anticuerpo que migra en una fracción más polar durante el intercambio iónico; (iv) determinar la estabilidad térmica por medio de calorimetría diferencial de barrido; (v) determinar la estabilidad mecánica mediante agitación controlada; (vi) determinar la turbidez de la solución mediante absorbancia a rangos de longitudes de onda; y (vii) medir la actividad biológica o afinidad de unión del anticuerpo a su objetivo.

La histidina/pH óptimo se determinó para una estabilidad máxima de proteína (ejemplo 2, tabla 2). El polisorbato 20 fue seleccionado como solvente orgánico para el desarrollo de la formulación porque ha demostrado tener buenos atributos de estabilidad en agitación y en estudios térmicos de mAb-316P (ejemplo 3). La sacarosa se seleccionó por su efecto protector (estabilizante) en contra del estrés térmico (Ejemplo 4). Las concentraciones específicas, etc. Se escogieron como resultado de muestreo extensivo con concentraciones variables en combinaciones variables.

Además, y con especial importancia, el solicitante detalló la estabilidad física y química de la formulación de anticuerpo, en donde la estabilidad física se define como la recuperación de formas solubles del anti-PCSK9 mAb-316P en solución, y la estabilidad química se evidencia por la falta de agregados covalentes, productos de escisión, y/o variantes cargados de la proteína (ejemplos 8, 9, 10 y 11). Como resultado de los estudios exhaustivos, el solicitante fue capaz de identificar las formulaciones líquidas de la presente solicitud.

Ninguna de las referencias citadas (D1, D2 y D3) indica formulaciones específicas ni mucho menos formulaciones que puedan exhibir las mismas propiedades físicas, o equivalentes, a las de la formulación que actualmente se reivindica. En contraste, los ejemplos de la presente solicitud demuestran que las formulaciones reivindicadas exhiben estabilidad significativa, tanto física como química, al pasar el tiempo y bajo diferentes condiciones de almacenamiento.

En vista de lo anterior, se debe concluir que la materia de la presente solicitud no hubiera sido derivada de manera obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 y que adicionalmente las formulaciones reivindicadas representan una mejora considerable sobre el arte previo, teniendo en cuenta su estabilidad mejorada. Por lo anterior, amablemente se solicita a su Despacho reconocer el nivel inventivo de las formulaciones de la presente solicitud.

4.5 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, el documento D3 o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No 9057, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar

una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones

Señor Director,



LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una formulación farmacéutica líquida que comprende:
 - (a) 50 ± 7.5 mg/mL a 250 ± 37.5 mg/mL de un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a un antígeno que se une específicamente a la proproteína humana convertasa sutilisina/kexina tipo 9 (PCSK9 humana), en donde dicho anticuerpo comprende una región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 2, una HCDR2 de SEQ ID NO: 3, una HCDR3 de SEQ ID NO: 4, una región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 6, una LCDR2 de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 de SEQ ID NO: 8;
 - (b) 5 ± 0.75 mM to 50 ± 7.5 mM de histidina ($\text{pH } 6.0 \pm 0.3$);
 - (c) $0.01 \pm 0.0015\%$ p/v de polisorbato 20; y
 - (d) $10 \pm 1.5\%$ p/v de sacarosa.
2. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde la concentración de histidina se selecciona del grupo que consiste de:
 - (i) 5 ± 0.75 mM to 15 ± 2.25 mM;
 - (ii) 6 ± 0.9 mM to 14 ± 2.1 mM;
 - (iii) 7 ± 1.05 mM to 13 ± 1.95 mM;
 - (iv) 8 ± 1.2 mM to 12 ± 1.8 mM;
 - (v) 9 ± 1.35 mM to 11 ± 1.65 mM; y
 - (vi) 10 ± 1.5 mM.
3. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) que comprende la SEQ ID N°: 1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) que comprende la SEQ ID N°: 5.
4. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 2, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) que comprende la SEQ ID N°:

1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) que comprende la SEQ ID N°: 5.

5. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende aproximadamente 175 mg/ml del anticuerpo o fragmento del mismo que se une a un antígeno.

6. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende aproximadamente 150 mg/ml del anticuerpo o fragmento del mismo que se une a un antígeno.

7. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende aproximadamente 100 mg/ml del anticuerpo o fragmento del mismo que se une a un antígeno.

8. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende aproximadamente 75 mg/ml del anticuerpo o fragmento del mismo que se une a un antígeno.

9. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende aproximadamente 50 mg/ml del anticuerpo o fragmento del mismo que se une a un antígeno.

10. Una formulación farmacéutica líquida que comprende:

(a) 75 mg/mL de un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a un antígeno que se une específicamente a la proproteína humana convertasa sutilisina/kexina tipo 9 (PCSK9 humana), en donde dicho anticuerpo comprende una región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO:2, una HCDR2 de SEQ ID NO: 3, una HCDR3 de SEQ ID NO: 4, una región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 6, una LCDR2 de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 de SEQ ID NO: 8;

(b) histidina (pH 6.0 ± 0.3) en una concentración seleccionada del grupo que consiste de

- (i) 5 ± 0.75 mM to 15 ± 2.25 mM;
- (ii) 6 ± 0.9 mM to 14 ± 2.1 mM;
- (iii) 7 ± 1.05 mM to 13 ± 1.95 mM;
- (iv) 8 ± 1.2 mM to 12 ± 1.8 mM;
- (v) 9 ± 1.35 mM to 11 ± 1.65 mM; y
- (vi) 10 ± 1.5 mM;
- (c) $0.01 \pm 0.0015\%$ p/v de polisorbato 20; y
- (d) $10 \pm 1.5\%$ p/v de sacarosa.

11. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) que comprende la SEQ ID N°: 1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) que comprende la SEQ ID N°: 5.

12. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 10, en donde la concentración de histidina es de 8 ± 1.2 mM.

13. Una formulación farmacéutica líquida que comprende:

- (e) 150 mg/mL de un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a un antígeno que se une específicamente a la proproteína humana convertasa sutilisina/kexina tipo 9 (PCSK9 humana), en donde dicho anticuerpo comprende una región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO:2, una HCDR2 de SEQ ID NO: 3, una HCDR3 de SEQ ID NO: 4, una región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 6, una LCDR2 de SEQ ID NO: 7 y una LCDR3 de SEQ ID NO: 8;
- (f) histidina (pH 6.0 ± 0.3) en una concentración seleccionada del grupo que consiste de

- (j) 5 ± 0.75 mM to 15 ± 2.25 mM;
- (ii) 6 ± 0.9 mM to 14 ± 2.1 mM;
- (iii) 7 ± 1.05 mM to 13 ± 1.95 mM;
- (iv) 8 ± 1.2 mM to 12 ± 1.8 mM;

- (w) 9 ± 1.35 mM to 11 ± 1.65 mM; y
- (vi) 10 ± 1.5 mM;
- (g) $0.01 \pm 0.0015\%$ p/v de polisorbato 20; y
- (h) $10 \pm 1.5\%$ p/v de sacarosa.

14. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 13, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) que comprende la SEQ ID N°: 1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) que comprende la SEQ ID N°: 5.

15. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 13, en donde la concentración de histidina es de 6 ± 0.9 mM.

16. Una formulación farmacéutica líquida que comprende:

- (a) 75 mg/mL de un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a un antígeno que se une específicamente a la proproteína humana convertasa sutilisina/kexina tipo 9 (PCSK9 humana), en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) que comprende la SEQ ID N°: 1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) que comprende la SEQ ID N°: 5;
- (b) histidina ($\text{pH } 6.0 \pm 0.3$) en una concentración seleccionada del grupo que consiste de
 - (k) 5 ± 0.75 mM to 15 ± 2.25 mM;
 - (ii) 6 ± 0.9 mM to 14 ± 2.1 mM;
 - (iii) 7 ± 1.05 mM to 13 ± 1.95 mM;
 - (iv) 8 ± 1.2 mM to 12 ± 1.8 mM;
 - (x) 9 ± 1.35 mM to 11 ± 1.65 mM; y
 - (vi) 10 ± 1.5 mM;
- (c) $0.01 \pm 0.0015\%$ p/v de polisorbato 20; y
- (d) $10 \pm 1.5\%$ p/v de sacarosa.

17. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 16, en donde la concentración de histidina es de 8 ± 1.2 mM.

18. Una formulación farmacéutica líquida que comprende:

(e) 150 mg/mL de un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a un antígeno que se une específicamente a la proproteína humana convertasa sutilisina/kexina tipo 9 (PCSK9 humana), en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada (HCVD) que comprende la SEQ ID N°: 1 y un dominio variable de cadena ligera (LCVD) que comprende la SEQ ID N°: 5;

(f) histidina ($\text{pH } 6.0 \pm 0.3$) en una concentración seleccionada del grupo que consiste de

(i) 5 ± 0.75 mM to 15 ± 2.25 mM;

(ii) 6 ± 0.9 mM to 14 ± 2.1 mM;

(iii) 7 ± 1.05 mM to 13 ± 1.95 mM;

(iv) 8 ± 1.2 mM to 12 ± 1.8 mM;

(v) 9 ± 1.35 mM to 11 ± 1.65 mM; y

(vi) 10 ± 1.5 mM;

(g) $0.01 \pm 0.0015\%$ p/v de polisorbato 20; y

(h) $10 \pm 1.5\%$ p/v de sacarosa.

19. La formulación farmacéutica líquida de la reivindicación 13, en donde la concentración de histidina es de 6 ± 0.9 mM.