

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD20 SELECCIONADOS DE RITUXIMAB, OCRELIZUMAB (2H7) Y OBINUTUZUMAB (GA101)".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 14-000.419.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de Mayo 31 de 2016 y a mi solicitud de plazo de Agosto 26 de 2016.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de título, claridad de las reivindicaciones, descripción y nivel inventivo me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primer lugar y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador menciona que las expresiones "(...) *muy concretada* (...) y (...) *anticuerpo anti-CD20* (...)” son inespecíficas y hacen general el alcance del título. Frente a esto, el señor Examinador sugiere cambiar las expresiones mencionadas por la denominación común internacional del anticuerpo anti-CD20 sustentado.

Tomando en consideración esta objeción y la sugerencia del señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD20 SELECCIONADOS DE RITUXIMAB, OCRELIZUMAB (2H7) Y OBINUTUZUMAB (GA101)"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, resaltando las características técnicas esenciales de la formulación farmacéutica reclamada. Por consiguiente, el nuevo título acata completamente la sugerencia presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar una modificación al **capítulo reivindicatorio** presentado junto con este memorial, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con la mencionada modificación al **capítulo reivindicatorio**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada la formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 lo cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual ha sido modificada con el fin de especificar de manera más precisa los rangos de concentración establecidos para cada uno de los componentes de la formulación farmacéutica.

Esta modificación presenta sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud y de los ejemplos presentados.

En este sentido, la nueva reivindicación 1 ahora menciona:

- a. 25 a 120 mg/mL del anticuerpo anti-CD20, seleccionado del grupo consistente en Rituximab, Ocrelizumab y Obinutuzumab;
- b. 10 a 50 mM de un agente tampón seleccionado del grupo consistente de ácido acético, ácido cítrico, buffer histidina y L-histidina/HCl, en la que el agente tampón proporciona un pH de 5.5 ± 2.0 ;
- c. 1 a 250 mM de un estabilizador, o una mezcla de estabilizadores;
- d. 0,01 a 0,1 % de un surfactante no iónico seleccionado del grupo consistente de polisorbato 20, polisorbato 80 y copolímero polietileno-polipropileno; y
- e. 2.000 a 12.000 U/mL de la enzima hialuronidasa rHuPH20.

- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 2-11:** Corresponden a nuevas reivindicaciones que mencionan de manera más específica las concentraciones del agente tampón, estabilizador y surfactante no iónico.

Adicionalmente, se mencionan concretamente los valores de pH de la formulación farmacéutica proporcionados por el agente tampón.

Estas reivindicaciones presentan sustento en las páginas 55-57 de la memoria descriptiva y en las formulaciones ejemplificadas de la presente invención.

- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 12-14:** Corresponden a las reivindicaciones 3, 4 y 5 actualmente presentadas, en donde se ha eliminado la referencia a "*estable, muy concentrada*" y además se ha modificado su dependencia de acuerdo con la nueva enumeración del capítulo reivindicatorio.

- ✓ **Nueva Reivindicación 15:** Corresponde a la reivindicación 25 actualmente presentada, la cual ha sido modificada y se ha eliminado la referencia a "*estable, muy concentrada*", "*aproximadamente*", "*dos o más*".

Adicionalmente, se modificó la redacción del literal (e) con el propósito de dar más claridad a la materia reclamada.

- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 16-18:** Corresponden a las reivindicaciones 26-28 actualmente presentadas, las cuales han sido modificadas y además se ha eliminado la referencia a "*estable, muy concentrada*" y "*aproximadamente*".

Adicionalmente, se ha modificado la dependencia de estas reivindicaciones de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente memorial.

De acuerdo a lo anterior, me permito expresar que las reivindicaciones **2, 6-24** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 18 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las formulaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti-CD20, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De manera general el señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de claridad y concisión debido a:

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 y 25 no son claras porque los términos "aproximadamente" y "preferentemente" son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término concreto de acuerdo con los ejemplos sustentados."*

Con referencia a la anterior objeción, me permito resaltar que los términos "aproximadamente" y "preferentemente" han sido eliminados del nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de especificar de manera más concreta las concentraciones y/o valores de cada uno de los componentes que conforman la formulación farmacéutica.

Así entonces, me permito resaltar que la objeción a este respecto es superada.

- ✓ *"Las reivindicaciones independientes 1 y 25 repiten materia de forma innecesaria, se sugiere incluir en una sola cláusula todas las características esenciales de la invención y aquellas modalidades preferentes definir las a través de cláusulas dependientes."*

Con base en el anterior señalamiento, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio ha sido modificado con el fin de mencionar de manera más específica los valores correspondientes a las concentraciones o cantidades de los componentes presentes en la formulación farmacéutica reivindicada.

En conexión con dichas modificaciones mencionadas, me permito resaltar que las reivindicaciones 1 y 25 (*nuevas reivindicaciones 1 y 15*) reclaman de manera diferente los rangos establecidos para el agente tampón, estabilizador(es), surfactantes iónicos y la enzima hialuronidasa, por ejemplo, la nueva reivindicación 1 menciona: 25 a 120 mg/mL del anticuerpo anti-CD20, por el contrario la nueva reivindicación 15 establece: una dosis fija de 1200 mg a 2200 mg de dicho anticuerpo anti-CD20, entonces, es claro que la nueva reivindicación 1, específicamente, para el anticuerpo anti-CD20 utiliza concentraciones de miligramos por mililitro de solución, contrario a lo mencionado en la nueva reivindicación 15, en donde se hace referencia únicamente a miligramos del anticuerpo anti-CD20.

Por lo tanto, al incluir todos estos parámetros medibles en una única reivindicación, posiblemente, la persona versada en la materia no consideraría de manera separada los rangos y valores que la formulación farmacéutica comprende, ya que es evidente que la

cantidad de compuesto activo se encuentra expresada en forma diferente y que por lo tanto corresponde a materia distinta.

Adicionalmente, me permito resaltar que las concentraciones de los demás componentes de la formulación de ambas reivindicaciones objetadas, ahora expresan rangos aún más específicos y que por lo tanto deben ser tenidos en cuenta por el Señor examinador.

En vista de lo anterior, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-5 y 25-28 no son claras porque la expresión "(...) muy concentrada (...)" es general y no permite establecer el objeto de las reivindicaciones, se sugiere eliminar dicha expresión o incluir el rango de concentración probado."*

Teniendo en cuenta lo mencionado por el Señor Examinador, me permito manifestar que la expresión "*muy concretada*" fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se considera que se supera la objeción.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-5 y 25-28 no son claras porque el término "estable" refiere un resultado a alcanzar y no definen a la formulación, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto."*

En consideración a lo anterior, me permito manifestar que el término "*estable*" ha sido eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio. En consecuencia, se supera esta objeción.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 y 25 no son claras porque la expresión "(...) de dos o más (...)" precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente."*

Con referencia a lo anterior, me permito resaltar que se ha eliminado la referencia "*de dos o más*" dentro del nuevo capítulo reivindicatorio.

Adicionalmente, dicho nuevo capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de mencionar las características esenciales de la invención, lo que limita en gran manera el alcance de las reivindicaciones.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-2 y 25 no son claras porque definen a los excipientes en términos de su función dentro de la composición a través de los términos "tampón", "estabilizador", "estabilizadores" y "surfactante no iónico"; se recuerda que los excipientes de formulación se deben definir en términos de su nombre común especificando para cada uno de estos sus proporciones probadas, se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes."*

Con base en lo anterior, me permito resaltar que los términos objetados por el Señor Examinador son totalmente conocidos en el ámbito de la invención, por lo que una persona normalmente versada en la materia tendría pleno conocimiento de los mismos y entendería que los mismos son elementos necesarios en toda formulación farmacéutica.

Adicionalmente, me permito manifestar que en las páginas 45, 46 y 49 de la memoria descriptiva de la solicitud se encuentran definidos los términos "tampón", "estabilizador", "estabilizadores" y "surfactante no iónico", por lo que es totalmente claro dentro del contexto de la invención el significado de los mismos.

En este sentido, me permito mencionar que el numeral 2.6.5.1. de la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad se establece que:

"El significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona del oficio normalmente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones. (...) En consecuencia, el examinador debe leer cada reivindicación dando a las palabras el significado y alcance que tienen normalmente en el estado de la técnica a menos que la descripción les dé un significado especial. (...)"

En este sentido, me permito llamar la atención al Señor Examinador, en el hecho que cada una de las palabras presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponden a la mejor manera de expresar el contenido de la presente invención.

Por lo tanto, de manera atenta solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1-2 y 25 no son concisas porque las definiciones de anticuerpos anti-CD20, agente tampón, estabilizador y surfactante son generales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los ingredientes de formulación junto a sus proporciones que han sido probados(as), es decir, que se encuentran debidamente sustentados de acuerdo a lo presentado en el siguiente cuadro (...)"*

Teniendo en cuenta la anterior objeción, me permito resaltar que la reivindicación 2 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.

Ahora, con respecto a las reivindicaciones 1 y 25 (*nuevas reivindicaciones 1 y 15*), me permito manifestar que éstas han sido modificadas para definir una generalización razonable de los componentes de la formulación, estableciendo de manera más concreta los rangos de concentración o cantidades de los ingredientes, tales como el agente tampón, estabilizador, surfactante no iónico y la enzima hialuronidasa, presentes en la formulación farmacéutica.

En este sentido, de manera atenta solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 5 reclama una forma liofilizada de la formulación farmacéutica, pero dentro del capítulo descriptivo no se sustenta la mejor manera conocida por la solicitante para desarrollar forma liofilizadas; se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

En conexión con la anterior objeción, me permito resaltar que en la página 48 de la memoria descriptiva de la invención se establece lo siguiente:

"El término "liofilizado" empleado aquí en relación con la formulación según la invención indica una formulación que se ha secado por congelación y posterior sublimación del hielo del contenido congelado por cualquier método de liofilización ya conocido en la técnica, por ejemplo con las máquinas de liofilización disponibles en el mercado."

Por lo tanto y contrario a lo que establece el Señor Examinador, si existe sustento dentro de la memoria descriptiva de la invención sobre formas liofilizadas, además, me permito manifestar que este tipo de formulaciones son totalmente conocidas en el estado de la técnica, por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia entendería por completo la referencia de una forma liofilizada dentro de la presente invención.

Así entonces, solicito que la objeción al respecto sea retirada.

- ✓ *"Se hace la claridad que el contenido de las reivindicaciones 6 a 24 de la solicitud divisional, que corresponde a formulaciones específicas de rituximab (120 mg/ml), anticuerpo GA101 (25 mg/ml) y anticuerpo 2H7 humanizado (30 mg/ml), es idéntico a la materia definida en las reivindicaciones 16 a 34 de la solicitud parental radicada bajo el No. 12-040141-00012-0000 de 16 de octubre de 2013, es decir, que la materia contenida en las cláusulas 6 a 24 del capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional N° 14-000419-00008-0000, corresponde a las cláusulas 16 a 34*

presentadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud parental con radicado 12-040141-00012-0000, la cual ya había sido evaluada en mediante examen de fondo comunicado a través del Oficio 5907, en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, notificado por fijación en lista el 25 de mayo de 2016. Por lo tanto, no serán estudiadas en esta actuación."

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones 6 a 24 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio, ya que ésta materia se encuentra consignada dentro del alcance de la solicitud Parental No. 12-040.141.

Por lo tanto, de manera atenta, solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 25-28 incluyen la expresión "(...) una dosis fija (...) " la cual refiere un método de tratamiento y de acuerdo con el artículo 20 (literal d) de la D. 486 los métodos de tratamiento constituyen una excepción a la patentabilidad, por lo anterior se sugiere eliminar dicha expresión e incluir la concentración del anticuerpo probada."*

Con base a la objeción establecida por el Señor examinador, me permito manifestar que la mención de "una dosis fija" de ninguna manera hace referencia a un método de tratamiento.

En este sentido, vale la pena resaltar que por dosis se entiende la cantidad específica de un medicamento, por lo tanto, la inclusión de dicha expresión dentro de las reivindicaciones 25-28 (*nuevas reivindicaciones 15-18*) únicamente tiene por objetivo establecer la cantidad del anticuerpo anti-CD20 dentro de la formulación farmacéutica.

Adicionalmente, me permito mencionar que la presente invención tiene como objetivo principal referirse a formulaciones farmacéuticas estables y concentradas que comprenden como principio activo un anticuerpo anti-CD20 seleccionado de un grupo concreto y de ninguna manera se refiere a un método de tratamiento.

Por lo tanto, de manera atenta solicito que las objeciones al respecto sean retiradas.

En vista de todas lo anterior, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar Formulaciones farmacéuticas para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20, lo cual es objeto de la invención. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **DESCRIPCIÓN.**

Por otro lado, el Señor Examinador objeta la descripción de la presente invención, ya que ésta no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla, comoquiera que no define el desarrollo de las formas liofilizadas de la formulación.

Con base en lo anterior, me permito resaltar que la memoria descriptiva de la invención cuenta con todas las enseñanzas necesarias para que una persona versada en la materia entienda por completo y además reproduzca la presente invención.

En este sentido, es pertinente mencionar que el numeral 2.7 de la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que:

"El examinador debe tener en cuenta que la solicitud de patente debe incluir una descripción del invento que sea clara, para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender cuál es el problema técnico que se pretende resolver y cuál es la solución propuesta por la solicitud para que pueda ponerla en práctica."

Así entonces, me permito manifestar que la memoria descriptiva de la presente solicitud menciona de manera clara tanto el problema técnico que se pretende resolver como la solución al mismo.

En este sentido, me permito llamar la atención del Señor Examinador, en que dentro del estado del arte, comúnmente, las vías de administración de un medicamento más utilizadas son: inyección o infusión por vía intravenosa.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que dichas vías de administración comprenden desventajas dentro el mercado farmacéutico, ya que la cantidad de anticuerpo que puede administrarse por vía intravenosa, por ejemplo, está limitada por las propiedades físico-químicas del anticuerpo, en particular por su solubilidad y estabilidad en una formulación líquida apropiada y por el volumen del fluido de infusión.

Por lo tanto y en vista de lo anterior, es claro que existe el deseo de proporcionar formulaciones farmacéuticas estables muy concentradas de anticuerpos terapéuticamente activos para otras formas de administración de medicamentos, por ejemplo, vía inyección subcutánea.

De esta manera, me permito manifestar que una de las ventajas de las inyecciones subcutáneas, es que permiten al médico practicante realizarlas en el paciente con una intervención bastante corta. Además, el paciente puede practicar para realizar la inyección subcutánea por sí solo.

Sin embargo, es relevante mencionar que si bien dentro del mercado farmacéutico ya existen productos de anticuerpos, destinados a la administración subcutánea, dicho mercado no dispone de formulaciones farmacéuticas de anticuerpos anti-CD20, estables, muy concentradas, que sean apropiadas para la vía de administración ya mencionada.

En este sentido, una persona versada en la materia al tener en cuenta lo anterior, sabría que la fabricación de formulaciones muy concentradas de proteínas, además de ser una necesidad, es un gran reto y se requiere adaptar cada formulación a las proteínas concretas que van a utilizarse, debido a que cada proteína tiene un comportamiento diferente de agregación.

Por lo anterior, es claro que las enseñanzas de la presente invención mencionan la información suficiente y necesaria para que una persona versada en la materia pueda tener un pleno entendimiento de la misma.

Además, la presente solicitud al referirse a una formulación farmacéutica estable, muy concentrada, de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo que comprende un agente tampón, un estabilizador o una mezcla de los mismos, un segundo estabilizador y una cantidad eficaz de una enzima hialuronidasa como formulación combinada o para el uso en forma de co-formulación, comprende los componentes, concentraciones, cantidades y condiciones necesarias para que dicha persona versada en la materia también pueda reproducirla.

Adicionalmente a lo mencionado, me permito manifestar que de conformidad con la sugerencia del señor Examinador, se ha limitado considerablemente el alcance de la invención, en cuanto a que se han definido de manera particular las concentraciones y/o valores de los componentes presentes en la formulación farmacéutica (*la cual es una versión más restringida y limitada de la materia originalmente presentada*). En este sentido, el nuevo capítulo reivindicatorio provee una formulación farmacéutica para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activa que cuenta con pleno sustento en los ejemplos y ensayos de la descripción.

Por lo tanto, me permito señalar que la solicitud de patente en cuestión comprende una descripción clara y suficiente de la invención para que pueda ser comprendida y ejecutada por una persona capacitada en la materia técnica. As su vez, vale la pena señalar que toda la información que está incluida en la descripción enseña a la persona

versada en la materia las características estructurales y funcionales de las formulaciones farmacéuticas aquí descritas.

En vista de todo lo anterior, me permito resaltar que la descripción de la solicitud en estudio, tal como ha sido presentada, es clara y suficiente, ajustándose completamente a las exigencias del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1-5 y 25-28 actualmente presentadas carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US20060024300 (D1), y “Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration” (D2).**

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador inicialmente asegura que el documento corresponde al arte anterior más cercano a la invención ya que divulgan composiciones que comprenden anticuerpos anti-CD20 como el 2H7.v16 incorporados en una matriz de excipientes conformada por polisorbato, histidina y sacarosa, en donde dichas composiciones son intravenosas (Resumen; Pág. 2, [Párr. 0019]; Pág.23, [Párr. 0254] y Pág. 24, [Párr. 0266-0268]).

Teniendo en cuenta lo anterior, el Señor Examinador establece que la diferencia entre la materia reclamada en la presente invención y el documento D1 consiste en que la formulación reclamada establece rangos de concentración para el anticuerpo de 25-120mg/mL, para el agente tampón de 20-30nM y para la enzima rHuPH20 de 1000 U/mL-16.000U/mL.

Adicionalmente, el Señor examinador establece que la matriz extracelular es una barrera para formas farmacéuticas de entrega por vía subcutánea, limitando los parámetros farmacocinéticos y los volúmenes de administración, además de la mención que la enzima hialuronidasa humana aumenta los volúmenes de inyección y la biodisponibilidad de formas inyectables subcutáneas, ya está divulgada en el documento D2.

Consecuentemente, el Señor examinador acierta que la persona normalmente versada en la técnica tendría motivación específica de incluir a la enzima rHuPH20 en la composición revelada en el documento D1 de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Con relación a las objeciones anteriormente mencionadas, me permito mencionar que las enseñanzas de los documentos del estado del arte, solas o en combinación, de ninguna manera afectan el nivel inventivo de la presente invención.

Así entonces, me permito resaltar que el documento D1 (US20060024300) se refiere en general a variantes .v16 del anticuerpo anti-CD20 monoclonal humano 2H7.

De hecho, este documento menciona brevemente, formulaciones de baja dosis específicas (12-14 mg/mL, 20 mg/mL o a lo sumo 40 mg/mL) del anticuerpo anti-CD20 monoclonal humano 2H7.v16. Es decir, que este documento no se refiere a una formulación de dosis alta o a una co-formulación concretamente con una enzima hialuronidasa para la administración subcutánea. Por lo tanto, el documento D1 no podría considerarse como relevante para la actividad inventiva de la presente solicitud.

Por otro lado, me permito manifestar que el documento D2 se refiere a la actividad relativa de la proteína rHuPH20 en sí misma *-la cual se ensayó para determinar su actividad de difusión en comparación con la hialuronidasa bovina por inyección en ratones-* y no a una cantidad de la proteína rHuPH20 con relación a una segunda proteína diferente. Por lo tanto, en la página 434, columna izquierda del documento del arte D2 no se describe o sugiere un anticuerpo CD20 y una enzima rHuPH20 como una co-formulación, ni tampoco da sugerencia alguna de una concentración a 1000 a 16000 U/mL o a 2.000 a 12.000 U/mL de rHuPH20 en una formulación farmacéutica, ya que en lugar de ello, el documento D2 da a conocer una formulación que comprende solamente la enzima rHuPH20, y a una concentración de 150 U/mL (*columna 1 en la página 436 de D2*).

Con base en lo anterior, me permito resaltar que la presente invención tal y como se encuentra reclamada, describe formulaciones altamente concentradas que comprenden anticuerpos seleccionados de Rituximab, Ocrelizumab y Obinutuzumab co-formulados con altas concentraciones de enzima hialuronidasa rHuPH20, las cuales sorprendentemente tienen una estabilidad a largo término de tiempo.

Entonces, me permito manifestar que no es rutinario para una persona normalmente versada en la materia formular dos proteínas diferentes con concentraciones altas en una misma solución líquida y que además dicha formulación sea estable durante cierto periodo de tiempo, cumpliendo de igual manera con los lineamientos requeridos para una formulación comercial de un producto terapéutico.

Adicionalmente, me permito resaltar que lograr una estabilidad alta durante un periodo de tiempo prolongado es considerado una característica sorprendente, porque de hecho, dentro del estado del arte se encuentra que altas concentraciones de enzima

hialuronidasa rHuPH20 pueden ocasionar impactos negativos en la estabilidad de las formas concentradas para la administración subcutánea mencionada.

Ahora, adicionalmente a lo mencionado, me permito manifestar que el Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (Anexo I), en su numeral 3 establece que las reivindicaciones de la presente invención son consideradas nuevas e inventivas.

Con base en lo anterior, dicho Reporte concluye lo siguiente:

"Sin embargo, la extensión de los resultados obtenidos con respecto a la estabilidad a largo plazo de altas dosis de co-formulación de un anticuerpo CD20, incluyendo una enzima hialuronidasa durante periodos de 26 hasta 96 semanas con formulaciones de anticuerpos CD20 en, por ejemplo, 50, 100 y 120 mg/mL a 2-8°C se considera sorprendente."

Por lo tanto, me permito manifestar que la presente invención si cumple con el requerimiento de nivel inventivo.

Adicionalmente a lo mencionado, es relevante tener en cuenta que el Rituximab es conocido por ser susceptible al fenómeno de agregación, incluso a bajas concentraciones (0,2 a 10 mg/ mL). Lo anterior fue establecido por Andersen *et al.* (Protein Science 19: 279-290 (2010), (Anexo II)) quién evaluó la agregación de IgG1 usando Rituximab como un sistema modelo.

De igual manera, se conoce que las composiciones de Rituximab incluyen variantes de carga (Moorhouse *et al.* J. Pharm Biomed Análisis 16: 593-603 (1997), (Anexo III)), y la alteración de la distribución de tales variantes podría potencialmente alterar las actividades biológicas del anticuerpo.

Por otro lado, en septiembre de 2009 se sabía que era un reto la preparación de formulaciones estables que contienen altas concentraciones de una proteína (por ejemplo, aproximadamente 50-350mg/mL de Rituximab), tal y como lo explica Shire *et al.* (J. Pharmaceutical Sciences 93: 1390-1402) (2004, (Anexo IV)), quien establece que:

"El desarrollo de formulaciones de alta concentración de proteínas también da lugar a varios problemas de fabricación, de estabilidad, de análisis y de entrega. [...] la degradación dependiente de la concentración de agregación es el mayor desafío para el desarrollo de formulaciones de proteínas en estas concentraciones más altas. Además del potencial para la agregación de proteínas no-nativas y formulaciones particuladas, puede producir auto-asociación reversible, lo que contribuye a las propiedades tales como la viscosidad, que complica la entrega por

inyección. Viscosidades mayores, también complican la fabricación de altas concentraciones de proteínas por métodos de filtración". (Ver, Resumen de Shire)

Así entonces, en vista del potencial que tiene el Rituximab a agregarse a incluso concentraciones relativamente bajas (por ejemplo 0,2 a 10 mg/mL) tal y como se señaló anteriormente, es sorprendente que la preparación de formulaciones de alta concentración de Rituximab (por ejemplo, aproximadamente 50-350 mg/mL) se mantenga estable durante largo tiempo de almacenamiento, tal y como se encuentra mencionado en la presente invención.

Por lo tanto, es evidente que esta tarea es aún más difícil en el caso de que dos proteínas muy diferentes (el anticuerpo IgG1 Rituximab y la enzima rHuPH20) sean formuladas juntas. Tales combinaciones son difíciles de trabajar. Por lo general requieren que los científicos resuelvan una compleja serie de problemas: (i) encontrar un factor determinante para la estabilidad entre la primera y la segunda proteína, respectivamente, (ii) considerar, analizar y minimizar nuevas reacciones químicas, y (iii) analizar, entender y evitar interacciones fisicoquímicas proteína-proteína no deseadas y resultantes de la agregación de proteínas.

Entonces, es importante mencionar que para la combinación de dos proteínas diferentes en una sola formulación, los inventores de la presente solicitud tuvieron que encontrar un equilibrio entre todos estos parámetros de formulación. Al mismo tiempo, se enfrentaron con nuevos problemas de inestabilidad debido a la co-formulación, ya que al igual que Rituximab, la enzima rHuPH20 también era propensa a problemas significativos de inestabilidad.

Lo anterior, fue reconocido en el año 1952 en la patente de Estados Unidos número 2.795.529 (*Anexo V*), la cual informa que la desactivación observada de la hialuronidasa se debe a reacciones complejas, y además se encontró que el EDTA, que se utiliza a una concentración de 0,1 a 1,0 M, junto con NaCl y CaCl₂, ayuda a solventar tales problemas de inestabilidad.

Ahora, en el caso de formulaciones que comprenden dos proteínas activas, las interacciones proteína-proteína deben ser consideradas, ya que éstas pueden conducir a nuevas vías fundamentales de la agregación de proteínas o la inactivación. Las interacciones proteína-proteína, entonces, son en gran medida gobernadas por las interacciones carga-carga que fueron dramáticas para la combinación anticuerpo-enzima en la solicitud de patente estadounidense mencionada.

Lo mismo es cierto para Obinutuzumab (GA101) y Ocrelizumab (2H7), por lo tanto, por las razones expuestas anteriormente, a la fecha de presentación de la presente solicitud no se esperaba que el Rituximab, Obinutuzumab (GA101) o Ocrelizumab (2H7)

y rHuPH20 pudieran ser co-formulados en una formulación que comprende concentraciones elevadas de anticuerpo anti CD-20 (alrededor de 50-350mg /mL), de tal manera que la formulación permaneciera estable durante cierto periodo de tiempo.

Es así entonces, que las sorprendentes co-formulaciones de acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio, son inventivas sobre la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Por lo tanto, las formulaciones ahora reclamadas de la presente invención deben ser consideradas inventivas sobre las enseñanzas de la técnica anterior, ya que éstas son inesperadamente estables durante un largo periodo de tiempo, en comparación a las ya existentes.

En conclusión, me permito manifestar que los resultados experimentales descritos en el Ejemplo 1 de la presente invención, son sorprendentes para el experto en la técnica. De esta manera y en vista de las inestabilidades conocidas de Rituximab, Obinutuzumab, Ocrelizumab y rHuPH20 y la anticipada incompatibilidad indicada anteriormente, una persona experta en la materia no habría esperado que una co-formulación de los componentes mencionados, sea estable en las condiciones de conservación pertinentes y más aún, permanecer estable durante largos períodos de tiempo (hasta 26 semanas) tal y como se da a conocer en los datos experimentales en las tablas de las páginas 102-111 de la memoria descriptiva de la presente invención.

Así entonces, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación de las enseñanzas de los documentos del estado del arte referenciados, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué estos documentos lo motivaron a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera efectuar modificaciones en las enseñanzas del estado del arte, si no existe sugerencia alguna sobre una mejora o efecto sorprendente en referencia a una estabilidad a largo plazo?

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular combinación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*".

En este sentido y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, una formulación farmacéutica estable como la de la presente invención, es claro que los documentos del arte no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar formulaciones farmacéuticas para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo y están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-CD20, lo cual es objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de dichos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar :

- (i) Copia de las páginas **129 a 131** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **18 reivindicaciones**; y
- (ii) Copia de los documentos mencionados a continuación:
 - **Anexo I:** Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.
 - **Anexo II:** Christian Beyschau Andersen *et al.*, Aggregation of a multidomain protein: A coagulation mechanism governs aggregation of a model IgG1 antibody under weak thermal stress.

- **Anexo III:** K.G. Moorhouse *et al.*, Validation of an HPLC method for the analysis of the charge heterogeneity of the recombinant monoclonal antibody IDEC-C2B8 after papain digestion.
- **Anexo IV:** Steven J. Shire *et al.*, Challenges in the Development of High Protein Concentration Formulations.
- **Anexo V:** patente de Estados Unidos número 2.795.529.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica, para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo, seleccionado del grupo consistente en Rituximab, Ocrelizumab y Obinutuzumab, que comprende:
 - f. 25 a 120 mg/mL del anticuerpo anti-CD20, seleccionado del grupo consistente en Rituximab, Ocrelizumab y Obinutuzumab;
 - g. 10 a 50 mM de un agente tampón seleccionado del grupo consistente de ácido acético, ácido cítrico, buffer histidina y L-histidina/HCl, en la que el agente tampón proporciona un pH de 5.5 ± 2.0 ;
 - h. 1 a 250 mM de un estabilizador, o una mezcla de estabilizadores;
 - i. 0,01 a 0,1 % de un surfactante no iónico seleccionado del grupo consistente de polisorbato 20, polisorbato 80 y copolímero polietileno-polipropileno; y
 - j. 2.000 a 12.000 U/mL de la enzima hialuronidasa rHuPH20.
2. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según la reivindicación 1, en la que el agente tampón tiene una concentración de 10 a 30 mM o 20 mM.
3. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el agente tampón proporciona un pH de 5,5 a 6,5, o elegido entre el grupo formado por los valores 5,5, 6,0, 6,1 y 6,5.
4. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que el agente tampón es ácido acético o ácido cítrico a una concentración de 10 a 30 mM, o 20 mM.
5. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, donde el agente tampón es buffer histidina y preferiblemente L-histidina/HCl a una concentración de 10 a 30 mM, a una concentración de 20 mM.

6. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en la que el estabilizador es un sacárido, p.ej. la α,α -trehalosa dihidratada o la sucrosa.
7. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en la que el estabilizador es una sucrosa en una concentración de 180 a 240 mM, preferiblemente 210 mM.
8. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, donde el estabilizador está a una concentración de 150 a 250 mM, o es 210 mM.
9. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, donde la metionina es usada como segundo estabilizador.
10. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según la reivindicación 9, en la que la metionina está presente en una concentración de 5 a 25 mM, preferiblemente 5 a 15 mM o 10 mM.
11. Una formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según la reivindicación 1, en la que la concentración del polisorbato es 0,02% (p/v) a 0,08 % (p/v), preferiblemente 0.02 a 0.06% (p/v) o 0.06% (p/v).
12. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, que es estable después de congelar y descongelar.
13. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 en forma líquida.
14. La formulación farmacéutica del anticuerpo anti-CD20 según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 en forma liofilizada.
15. Una formulación farmacéutica de dosis fija para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente activo, seleccionado del grupo consistente en Rituximab, Ocrelizumab y Obinutuzumab, que comprende:

- a. una dosis fija de 1200 mg a 2200 mg de dicho anticuerpo anti-CD20;
 - b. 20 a 30 mM de un agente tampón seleccionado del grupo consistente de ácido acético, ácido cítrico, buffer histidina y L-histidina/HCl, en la que el agente tampón proporciona un pH elegido entre el grupo consistente de 5,3, 5,5, 6,0, 6,1 y 6,5;
 - c. 1 a 500 mM de un estabilizador, en la que el estabilizador es un azúcar en una concentración de 210 mM a 240 mM u 8%, o cloruro de sodio a 120 mM, o una mezcla de estabilizadores;
 - d. 0,02 a 0,06 % de un surfactante no iónico seleccionado del grupo consistente de polisorbato 20, polisorbato 80 y copolimero polietileno-polipropileno; y
 - e. 1.000 a 16.000 U/mL, 1'500 U/mL a 12'000 U/mL, 2'000 U/mL o 12'000 U/mL de la enzima hialuronidasa rHuPH20.
- 16.** La formulación farmacéutica de dosis fija según la reivindicación 15, en la que dicha formulación comprende una dosis fija de 1200 mg a 1800 mg del anticuerpo anti-CD20.
- 17.** La formulación de dosis fija según una cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, en la que dicha formulación comprende una dosis fija de 1600 mg a 2200 mg del anticuerpo anti-CD20.
- 18.** La formulación farmacéutica de dosis fija según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en la que dicha formulación comprende una dosis fija seleccionada del grupo consistente de 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1870 mg, 1900 mg y 2100 mg del anticuerpo anti-CD20.