

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

REF. PCT- PATENTE DE INVENCION

Invención: “FORMULACION PARA ANTICUERPO ANTI – $\alpha 4\beta 7$ ”

Expediente: 13-259825

TITULAR: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC

Asunto: RESPUESTA ACCIÓN OFICIAL DE FONDO

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, por medio del presente memorial y dentro del término legal correspondiente, presento respuesta a la acción oficial notificada mediante el oficio No. **7505 del 17 de junio de 2016**, en los siguientes términos:

I. MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

Se presenta junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de dieciocho (18) reivindicaciones, las cuales han sido enmendadas de la siguiente manera:

- Se eliminaron las reivindicaciones 2-4, 9, 10, 14, 16-18, 21 y 22.
- El solicitante presenta nueva reivindicación 1, donde se incluye la información de las antiguas reivindicaciones 5, 7, 10 y 16.
- La nueva reivindicación 2 se deriva de la información contenida en la antigua reivindicación 1.
- La nueva reivindicación 3 corresponde a la antigua reivindicación 6, precisando que la cantidad de anticuerpo es de 31%.

- La nueva reivindicación 4 corresponde a la antigua reivindicación 7, precisando que la proporción entre aminoácido a anticuerpo es de 200:1 to 500:1.
- La nueva reivindicación 5 es la antigua reivindicación 8.
- La nueva reivindicación 6 es establece la cantidad de polisorbato 80 en la formulación
- Las nuevas reivindicaciones 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16 y 18 corresponden a las antiguas reivindicaciones 12, 13, 15, 19, 20, 23, 24, 25 y 16, respectivamente.
- Se incluyeron nuevas reivindicaciones 11, 12, y 17.

Las modificaciones antes precisadas se ajustan a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 toda vez que ellas no implican una ampliación a la materia divulgadas en la solicitud tal como fue presentada inicialmente.

Basándonos en el alcance de las nuevas reivindicaciones, me permito proceder a dar respuesta a cada una de las objeciones realizadas por el examinador en el oficio antes citado.

II. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

a. Reivindicaciones

- La reivindicación 1 de la presente solicitud no define el ingrediente activo correspondiente a un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ mediante una estructura cierta (seis CDRs o cadenas variables). En la memoria descriptiva únicamente existe sustento para el anticuerpo vedolizumab. También se ha dejado sin definir el azúcar no reductor. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias. Además, se recuerda que una formulación debe estar definida por sus ingredientes y las proporciones de los mismos. Por lo cual, la reivindicación no es clara ya que no se reclaman todos los ingredientes de la composición, no se caracterizan todos los ingredientes por sus características técnicas y tampoco se mencionan las proporciones de cada ingrediente dentro de la formulación.

Como ya se mencionó, el solicitante modifica la reivindicación 1 para definir el anticuerpo en función de la secuencia de sus seis CDRs.

- Por su parte, de acuerdo con lo mencionado en la memoria descriptiva, fueron ensayadas seis formulaciones diferentes, todas las cuales tienen histidina y polisorbato 80 como componentes de la formulación (Fl. 112-116, tablas 1 – 3). Además, según el sustento de la descripción, la formulación que mostro resultados de estabilidad mejorada fue aquella constituida Vedolizumab 60 mg/ml, histidina 50mM, arginina 125 mM, sacarosa al 9% y polisorbato 80 al 0.06% (Tablas 1 a 3, fl. 112-116). En ese orden de ideas, las reivindicaciones y la descripción son inconsistentes, toda vez que de la descripción se desprende que la histidina y el polisorbato 80 son esenciales para la invención, pero estas características esenciales no se mencionan en la reivindicación independiente.

En respuesta a esta objeción, el solicitante modifica la reivindicación 1 para incluir la histidina y el polisorbato 80 entre los componentes de la formulación.

- Se sugiere incluir las características técnicas esenciales de la formulación que se encuentran declaradas en las reivindicaciones dependientes, dentro de la reivindicación independiente. Además, se sugiere unificar las unidades empleadas para declarar las proporciones de los ingredientes dentro de la formulación, puesto que unos valores están dados en concentración molar y otros en porcentajes.

Para superar esta objeción, el solicitante hace alusión en la reivindicación 1 únicamente a los porcentajes en que están presentes la sucrosa y la arginina.

- La reivindicación 2 no es clara porque no se ha definido el agente buffer por sus características técnicas.

La antigua reivindicación 2 ha sido removida del nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que la objeción se considera superada.

- La reivindicación 3 no tiene sustento en la descripción ya que solo existen realizaciones de formulaciones que consisten de sacarosa o manitol sacarosa. Se sugiere restringir la materia reclamada a las modalidades presentadas en la descripción.

La antigua reivindicación 3 ha sido removida del nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que la objeción se considera superada.

- Se sugiere revisar la traducción del capítulo reivindicatorio pues en la reivindicación 3 se hace mención de sacarosa y en las dependientes se denomina como sucrosa.

El solicitante ha unificado el término empleado para hacer alusión al azúcar. Se ha eliminado del contexto de las reivindicaciones la mención a sacarosa y ahora la reivindicación 1 hace mención a sucrosa.

- Las reivindicaciones dependientes 17 a 19 y 23 a 25 corresponden a resultados a alcanzar y no revelan ninguna característica técnica de la formulación. Se sugiere eliminarlas o reemplazarlas por las características técnicas que le confieren a la formulación la capacidad para lograr dichos resultados.

El solicitante ha eliminado las reivindicaciones 17 y 18. En cuanto a la reivindicaciones 19 y 23 a 25, el solicitante respetuosamente considera que dichas reivindicaciones de ninguna manera pueden considerarse resultados a alcanzar, pues la cantidad de humedad, por debajo de 5% es una característica que se controla en la formulación, así como es el productor de la formulación quien determina que porcentaje del anticuerpos es una isoforma o es monomérico y toma las medida, mediante los excipientes, para garantizar que la cantidad de agregados presentes sea menor al 2,5%.

- La reivindicación 21 define la formulación por el recipiente que la contiene, lo cual carece de claridad.

La antigua reivindicación 21 ha sido removida del nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que la objeción se considera superada.

- La reivindicación 22, a pesar de encabezar como formulación, reclama un vial por su contenido. Se recuerda a la solicitante que la referencia a dosis de una formulación corresponde a materia no patentable por tratarse de un método de tratamiento. Por otra parte, la caracterización de viales por su contenido es inadmisibles por el hecho de que los recipientes se caracterizan a partir de los materiales y dimensiones de elaboración, para lo cual no tiene sustento la memoria descriptiva y corresponde a otro campo técnico. Se sugiere hacer las correcciones necesarias.

En procura de superar esta objeción la reivindicación 22 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio.

Las modificaciones antes precisadas se ajustan a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 toda vez que ellas no implican una ampliación a la materia divulgadas en la solicitud tal como fue presentada inicialmente.

Basándonos en el alcance de las nuevas reivindicaciones, me permito proceder a dar respuesta a cada una de las objeciones realizadas por el examinador en el oficio antes citado.

III. NIVEL INVENTIVO

El Examinador objeta las reivindicaciones por carecer de actividad inventiva sobre los documentos D4 (US 2008/0071063; Genentech) y D5 (US 2007/0122404; Millenium). El examinador argumenta que la diferencia entre D4 y el objeto de la reivindicación 1 es la naturaleza del anticuerpo específico y el desarrollo de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ humanizado, que se une específicamente a la integrina humana y que puede usarse como parte de una composición para tratar la enfermedad inflamatoria, como ya había sido revelado por el documento D5. Por lo tanto, en opinión del Examinador, una persona versada en la materia tomaría el anticuerpo de D5 y lo combinaría con la formulación de D4, en particular como se describe en los párrafos [0011] - [0015], [0032] y [0350], por consiguiente, la solución reivindicada es obvia y no inventiva.

El solicitante discrepa respetuosamente de tal posición por los argumentos que expone a continuación:

En primer lugar, los párrafos [0011] - [0015] de D4 tienen un amplio rango de concentraciones de “proteína variante Fc”, y un extenso número de identidades de cada excipiente, pues estos párrafos efectivamente describen infinitas combinaciones para formulaciones. D4 describe la adición de un excipiente de carbohidrato (la sacarosa es una de una lista de posibilidades), y un aminoácido (arginina es una de una lista de posibilidades). **D4 no enseña ni sugiere la combinación de cantidades que se reivindican actualmente.** Estos párrafos no proporcionan ninguna orientación de cómo un experto en la técnica llegaría a las formulaciones actualmente reivindicadas. Siendo así, es evidente que estamos ante el caso de una **selección particular para una formulación cuyo ingrediente activo no había sido mencionado en D4.**

En procura de hacer esta diferencia aún más notoria, la reivindicación 1 se enmienda para indicar que *"la cantidad de sacarosa es del 45% al 55% (p / p), en donde la cantidad de arginina es del 10% al 15% (p / p), y en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada Que comprende una región de determinación complementaria (CDR1) como se expone en la SEQ ID NO: 8, una CDR2 como se establece en SEQ ID NO: 9 y CDR3 como se establece en SEQ ID NO: 10 y comprende una región variable de cadena ligera que comprende Una CDR1 como se expone en la SEQ ID NO: 11, una CDR2 como se establece en SEQ ID NO: 12 y una CDR3 como se establece en SEQ ID NO: 13."*

De otra parte, el solicitante afirma que toda la descripción de D5 está dirigida a un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ humanizado que tiene especificidad de unión para el complejo de integrina $\alpha 4\beta 7$. Existe sólo una descripción mínima relativa al vehículo o cargador adecuado para el anticuerpo, como se muestra a continuación.

Siendo así, esta referencia no enseña una formulación específica para la liofilización del anticuerpo en cuestión. El objetivo principal de D5 es proporcionar un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ humanizado que tenga especificidad de unión para un complejo de integrina $\alpha 4\beta 7$, y no una

formulación específica de dicho anticuerpo. Simplemente, la referencia no proporciona ninguna orientación en cuanto a cantidades óptimas de excipiente que estabilizan una formulación liofilizada para el anticuerpo en comento, por no mencionar una combinación específica de cantidades de solutos y anticuerpos.

D4 no compensa las deficiencias en D5. Esta referencia describe en general que las formulaciones pueden mejorar la estabilidad de las proteínas, en particular proteínas que comprenden una región Fc variante, cuando ellas comprenden un agente buffer, y al menos uno o más excipientes de carbohidrato, un aminoácido catiónico y un anión. Es necesario mirar los Ejemplos y las reivindicaciones para determinar lo que esos inventores consideraron como los aspectos técnicos especiales de su invención. El examinador ha citado los párrafos [0032] y [0350] de D4 para apoyar el argumento de la falta de actividad inventiva de la invención actualmente reivindicada. Los ejemplos de los componentes sugeridos incluyen histidina, citrato, arginina, lisina, trehalosa y sacarosa, algunos de los cuales están también presentes en las formulaciones reivindicadas de la presente solicitud. Sin embargo, **el enfoque de la referencia y el ejemplo citado por el examinador es líquido o "formulaciones pre-liofilización" y no proporciona ninguna orientación sobre formulaciones liofilizadas**, tal como las que se reclaman en la presente invención. Además, **el anticuerpo descrito en D4 es completamente diferente del anticuerpo sujeto en la presente invención reivindicada**.

Los estudios de estabilidad citados por el Examinador en los Ejemplos de D4 (8.3.1 (Azúcares y Arginina) y 8.3.3 (Efecto Combinado de Sacarosa y L-Arginina), incluyendo los párrafos [0032] y [0350]) **estudian la estabilidad de la formulación líquida durante sólo 24 horas. Las formulaciones liofilizadas de la presente solicitud se estudiaron durante meses (véanse las Tablas 1-19)**. La única información de D4 que hace alusión a la estabilidad de formulaciones liofilizadas se encuentra en el Ejemplo 10. Este ejemplo **no incluye sacarosa, más bien trehalosa, y utiliza concentraciones de anticuerpo, azúcar y arginina diferentes a las que se mencionan en los ejemplos citados por el Examinador**. Además, el Ejemplo 10 proporciona datos mínimos y ninguna conclusión para las formulaciones que uno necesita conocer para determinar qué formulación posiblemente tendría un efecto técnico especial.

La Tabla 6 y la Reivindicación 19 proporcionan cierta información para calcular las cantidades de excipiente para algunas de las formulaciones liofilizadas ejemplificadas. Por ejemplo, sobre una base p/p, la formulación de 20 mg/ml tiene aproximadamente 60% de trehalosa y aproximadamente 20% de arginina, mientras que la formulación de 100 mg/ml tiene aproximadamente 33% de trehalosa y aproximadamente 11% de arginina. Al traducir la cantidad de trehalosa a una cantidad hipotética de sucrosa, la combinación de estas cantidades es diferente de la combinación de cantidades en las formulaciones reivindicadas.

Además, si se intenta usar D4 para inferir la estabilidad de formulaciones liofilizadas, hay razones adicionales para creer que la invención reivindicada en la presente invención es inventiva sobre D4 y D5. Primero, las "Características de Reconstitución" y la "Pérdida de Pureza" (es decir, los datos de agregación, según el párrafo [0346]) proporcionados en la Tabla 7 del Ejemplo 10 revelan algunas inconsistencias. Por ejemplo, las formulaciones 1 y 3 parecen ser las mismas en la Tabla 6, pero tienen osmolalidades y pérdidas de pureza muy diferentes en la Tabla 7. Esto sugiere que un excipiente desconocido en la formulación 1 proporciona estabilidad extra y tal vez, que la combinación de azúcar y arginina no es la responsable del efecto técnico.

En segundo lugar, se cita el Ejemplo 8.3.3 para combinar los efectos de sucrosa al 5% y arginina 200 mM (que se puede calcular sobre la base p/p para tener aproximadamente 30% de sucrosa y aproximadamente 21% de arginina), lo cual no corresponde a la combinación de cantidades actualmente reivindicada. Además, mientras que 8.3.3 y Figura 9 muestran una combinación de sucrosa y arginina para reducir el porcentaje de pérdida en pureza en una formulación líquida, una conclusión del Ejemplo 8.3.1 incluye una declaración en D4, párrafo [0347], de intercambiabilidad de sacarosa y trehalosa, éstas son las únicas secciones donde los inventores de D4 utilizaron sucrosa. Todos los demás Ejemplos que estudian formulaciones que contienen trehalosa o manitol, lo que sugiere que los inventores encontraron algunas dificultades para usar sucrosa, como cuando se liofilizó la formulación.

En tercer lugar, a pesar que los estudios en los ejemplos 8.3.1 y 8.3.3, posteriores ejemplos sugieren que la arginina podría no ser el mejor componente para sus formulaciones. Por

ejemplo, las Figuras 8 y 10A muestran que las formulaciones que contienen citrato son mejores que aquellas con arginina. La Figura 11A muestra que una formulación que contiene arginina y trehalosa no es mejor que una formulación con solo trehalosa y, además, es inconsistente con el Ejemplo 8.3.3. Sumados a lo anterior, la Figura 21 muestra que una formulación que contiene citrato y trehalosa es mejor que una con citrato, trehalosa y arginina. La importancia que dieron los inventores a las formulaciones con trehalosa y citrato **sin arginina** se refleja en la reivindicación 20.

Partiendo de una combinación de los ejemplos y las reivindicaciones de D4, es claro que D4 no enseña ni sugiere una combinación de sacarosa y arginina ni ofrece ninguna enseñanza para la disminución en agregados al almacenar formulaciones liofilizadas. En resumen, los ejemplos y resultados reportados en D4 no enseñan ni sugieren las formulaciones actualmente reivindicadas.

Respetuosamente, se recuerda al examinador que la invención ahora reivindicada se basa, al menos en parte, en el hallazgo sorprendente que **la combinación de arginina y sacarosa en una combinación definida de cantidades correspondientes para un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$** proporciona una formulación farmacéutica liofilizada estable (véase, por ejemplo, Ejemplo 1 y Figuras 6A y B de la memoria descriptiva tal como se presentó). Por el contrario, D4 no hace nada más que proporcionar **listas de posibles excipientes para formulaciones líquidas, amplias gamas de cantidades de excipientes y amplias listas de anticuerpos**, proporcionando nada menos que un número infinito de posibilidades sin motivación para seleccionar un anticuerpo particular con las secuencias de CDR especificadas, el azúcar, el aminoácido y las cantidades de los mismos, tal como se describen en las reivindicaciones enmendadas.

El solicitante afirma que las formulaciones actualmente reivindicadas alcanzan una solución sorprendente al problema de proporcionar estabilidad para un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ proporcionando una gran cantidad de sucrosa en combinación con la arginina. La invención actualmente reivindicada se basa en el resultado sorprendente de que el anticuerpo objetivo era más estable en un estado liofilizado. La estabilidad de la formulación era mejor a pH bajo y

alta proporción molar de (azúcar + arginina) respecto a la proteína. (Véase la página 109, líneas 6 a 8), lo cual fue un hecho técnico realmente sorprendente y especial, que no fue predicho por el arte previo ni por los conocimientos existentes en el estado de la técnica.

El estado de la técnica en el momento de la presentación de la solicitud bajo estudio sugiere fuertemente que una persona versada en la materia **no** debería producir una formulación de anticuerpo con **altas cantidades de sólidos** (por ejemplo, azúcares no reductores que estén en una relación molar de 650 1 con el anticuerpo) porque, como se indica en la solicitud (Página 79, líneas 8-9) y también era sabido en la técnica en el momento previo a la presentación, contenidos de soluto más altos están directamente asociados con tiempos de secado significativamente más largos y mayores costos, que hacen que los procesos de fabricación sean ineficientes y que pueden comprometer la estabilidad del producto. La ilustración de este concepto se evidencia en Tang y Pikal (2004) Pharm. Res. 21: 191-200 (Adjunto como ANEXO 1 a este memorial). La Figura 3 de Tang y Pikal demuestra claramente que los solutos más altos conducen a largos tiempos de secado primario. Además, también se indica en la columna 2 de la página 198, que los solutos más altos también aumentan el tiempo de secado secundario. Los autores de dicho artículo también afirman que un tiempo de secado más prolongado da como resultado altos costos e ineficiencia de fabricación (véase Tang y Pikal et al., Introducción, página 191, columna de la izquierda, primer párrafo).

Por lo tanto, los conocimientos disponibles para el experto en la materia en el momento de la invención sugieren que una persona versada en la técnica no produciría y no debería producir una formulación de anticuerpo con altas cantidades de solutos, como las que se reivindican actualmente. Un experto en la técnica, antes de la presente invención, no habría estado motivado a confiar en las enseñanzas de las referencias citadas por el examinador y no habría tenido una expectativa razonable de éxito para llegar a las formulaciones reivindicadas, basándose en las enseñanzas de Las referencias citadas por el examinador. El solicitante afirma que en el momento de la presentación de la solicitud de prioridad de la presente solicitud (2011), la preparación de formulaciones farmacéuticas de anticuerpos estables era conocida en la técnica por ser especialmente desafiante e impredecible. En apoyo a esta posición, los solicitantes dirigen la atención del examinador a la revisión Daugherty y Mrsny, "*Problemas de*

formulación y entrega de terapias de anticuerpos monoclonales", Tendencias actuales en el desarrollo y fabricación de anticuerpos monoclonales. Biotecnología; Aspectos Farmacéuticos, Capítulo 8, páginas 103 - 129 (2010) (Adjunta como ANEXO 2). La revisión de Daugherty describe la naturaleza única de una formulación para un anticuerpo dado. Por ejemplo, la página 107 de la revisión de Daugherty establece:

... uno podría suponer que al encontrar una formulación estable para uno de estos fármacos anticuerpos, tal formulación sería buena para la mayoría, si no todos, los anticuerpos similares. Si esto fuera confirmado por la experiencia, no habría necesidad de una revisión como esta. **En su lugar, cada anticuerpo parece tener una personalidad única relacionada con sus requisitos de estabilidad...** (Énfasis fuera del texto original)

Esta referencia indica que cada anticuerpo tiene una "*personalidad única*" y, como tal, no existe una formulación común de anticuerpos. Por ejemplo, en la página 16 de la revisión de Wang, señalan, "*un agente tampón bueno para un anticuerpo puede ser perjudicial para otro*". Este punto se pone de manifiesto además por la descripción de las formulaciones de anticuerpos comerciales proporcionadas en la Tabla 8-1 en las páginas 116 -117 de la revisión de Daugherty y la Tabla 1 en las páginas 2-4 de la revisión de Wang (Wang et al., 2007) J Pharma Sci 96: 1) (Adjunta como ANEXO 3), donde las formulaciones para los diversos anticuerpos comerciales varían tanto en contenido de excipiente como en cantidad, cuando se comparan uno con otro.

Dada la no predecibilidad en el área técnica en el momento de la invención, un experto en la materia **no habría sido motivado a confiar en las enseñanzas relacionadas con las formulaciones de un anticuerpo para usar en la formulación de otro anticuerpo**. Además, incluso si un experto en la técnica se basara en las formulaciones enseñadas por las referencias citadas por el examinador (con lo que el solicitante no está de acuerdo y las revisiones citadas), no habría ninguna expectativa razonable de éxito para el artesano ordinario en llegar a la reivindicación. Puesto que no hay ninguna orientación en los documentos citados que predeciblemente conduzca a una persona versada en la materia a realizar la combinación específica de elementos que aquí se reivindican, los solicitantes han demostrado en los

ejemplos de trabajo que, sorprendentemente, han desarrollado unas formulaciones liofilizadas estables de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$.

Incluso, asumiendo que un experto en la materia habría buscado otras formulaciones de anticuerpos para identificar predeciblemente los excipientes que proporcionaría una formulación liofilizada estable, la persona de habilidad ordinaria habría tenido que elegir las referencias D4 y D5, **sin el conocimiento de los solicitantes**, es decir, a partir de una amplia gama de publicaciones de formulación de anticuerpos para seleccionar la combinación de sacarosa y arginina, así como las relaciones molares de cada uno, definidas en las nuevas reivindicaciones. Dada la falta de orientación en D4 y D5 con respecto a la combinación específica de excipientes mencionada en las reivindicaciones ahora enmendadas, la única explicación posible para seleccionar D4 y D5, entre todas las otras publicaciones de anticuerpos es el conocimiento retrospectivo de la invención de los solicitantes. De hecho, no hay nada en D4 o D5 que sugiera que alguno de estos dos documentos sería relevante para una formulación liofilizada de un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$, como el que aquí se reclama.

Considerando lo expuesto en el párrafo anterior, se le recuerda a ese despacho que la realización de un análisis retrospectivo es incorrecto según los lineamientos establecidos el inciso 2.13.6.3 del INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD publicado por la Superintendencia de Industria y Comercio, que sobre el “Análisis *ex post facto* o retrospectivo o *hindsight*” establece: “Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se **puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella**, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. **El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis *ex post facto* de este tipo.**

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. **La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los**

conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia **hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica**, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación ***práctica conforme a la realidad***. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.” (Énfasis fuera del texto)

A la luz de los argumentos expuestos, es evidente que la única razón para que el examinador cite los documentos D4 y D5 es que está efectuando un análisis retrospectivo, donde partiendo de la información divulgada por el solicitante, intenta demostrar que teóricamente una persona versada en la materia podría haber llegado a la formulación reclamada en la presente solicitud.

En conclusión, la invención reivindicada no es obvia sobre las enseñanzas de D4, D5 y los conocimientos comunes existentes en el estado de la técnica porque la invención reivindicada se basa en resultados sorprendentes de que una **formulación liofilizada del anticuerpo en cuestión es más estable en cantidades elevadas de azúcar y arginina**, como se puede ver en las tablas que comienzan en la página 109 de la memoria descriptiva. La conclusión del final de la página 114 y primer párrafo de la página 115 de la presente solicitud es clara en que las formulaciones reivindicadas son estables durante 38 meses a 5°C y durante 30 meses a 25°C a 60% de humedad (los últimos datos obtenidos en el momento de la presentación).

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 14, 15, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

IV. CONCESIÓN DE LA INVENCIÓN EN OTROS PAÍSES

A pesar de ser conscientes que cada país es autónomo e independiente sobre las decisiones que tome en relación con la patentabilidad de una invención, nos permitimos informar que la solicitud de la referencia ya obtuvo el derecho de patente en Líbano, Sudáfrica, Marruecos y Nigeria.

V. ANEXOS

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

ANEXO 1. Tang y Pikal (2004) Pharm. Res. 21: 191-200.

ANEXO 2. Daugherty y Mrsny, *"Problemas de formulación y entrega de terapias de anticuerpos monoclonales"*, Tendencias actuales en el desarrollo y fabricación de anticuerpos monoclonales. Biotecnología; Aspectos Farmacéuticos, Capítulo 8, páginas 103 - 129 (2010)

ANEXO 3. Wang et al., 2007. J Pharma Sci 96: 1.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido superadas, que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso, y que la invención reivindicada cumple con los requisitos de patentabilidad. Por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho proceda a conceder el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.

VII. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Carrera 9 # 74-08, Oficina 305, en la ciudad de Bogotá D.C.

Del Señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,



MAURICIO PATIÑO BONNET

C.C. 11.342.699 de Zipaquirá

T.P. 73.583 del C.S. de la J.