

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-AMGEN INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"FORMULACIÓN LÍQUIDA ESTABLE DE ETELCALCETIDE (AMG 416)".-
Clase A61K 9/08.-Expediente número 15-312.910.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea de 6 de octubre de 2017.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **14528** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, la novedad y el nivel inventivo de la invención, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, 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 define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo.

Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se incluyó la concentración en la que se encuentra presente el AMG 416 y se restringió el alcance de la reivindicación al especificar el tampón y el modificador de la tonicidad farmacéuticamente aceptables.
- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 2 a 13:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 2 a 6 y 8 a 14 actualmente presentadas.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que **la reivindicación 7** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fue **eliminada** del documento modificado. Asimismo, la numeración y dependencia ha sido modificada de acuerdo con dicho cambio.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2 **Claridad del Capítulo Reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- ✓ ***Las reivindicaciones 1-5 y 14 no son claras porque definen una formulación farmacéutica (composición) por medio de su pH, el cual no corresponde a una característica técnica del producto reclamado, comoquiera que el pH es un parámetro y depende de los ingredientes amortiguadores incorporados a la formulación junto con sus proporciones específicas (en lo concerniente a amortiguadores las proporciones son una característica sensible); además, sólo es posible definir una invención a través de parámetros cuando no existen otros elementos técnicos que los permitan, pero en este caso es posible definir la formulación en términos de sus ingredientes y proporciones. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."***

Con respecto a la anterior objeción, me permito señalar que, contrario a lo señalado por el Señor Examinador, el valor del pH sí corresponde a una (más no la única) característica técnica del producto reclamado, toda vez que corresponde a la concentración de iones hidronio, de forma que corresponde a una **característica técnica esencial** y no a un parámetro de la forma farmacéutica reivindicada. Adicionalmente, teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones 1 a 5 y 13 (antiguas reivindicaciones 1 a 4 y 14) se relacionan con formulaciones farmacéuticas en solución acuosa que comprenden AMG 416 presente en una concentración de 0.1mg/mL a 20 mg /mL, cualquier persona versada en la técnica entiende que las soluciones acuosas pueden tener cualquier valor de pH, por lo

tanto los valores de la concentración de hidronio, que resulta ser una característica fundamental, representa **una imprescindible característica esencial** que permite la identificación y limita la formulación líquida estable que es objeto de la presente invención.

Adicionalmente, considero pertinente resaltar que tal como se describe en la presente invención, la baja o moderada estabilidad de los péptidos en solución acuosa se debe a la propensión que tiene el enlace amida para hidrolizarse a altos y a bajos pH. En el caso del péptido AMG416, de la reivindicación 1, que contiene un enlace disulfuro, la presencia de dichos enlaces genera aún mayor inestabilidad aún en condiciones suaves, es decir a pH cercanos a 7, pues un péptido no cíclico con enlaces disulfuro es propenso a la formación de dímeros.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que es evidente que para la composición particular reivindicada en la presente invención, el pH corresponde a una característica esencial que debe ser considerada en la reivindicación independiente para definir correctamente la composición.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia debe saber que los péptidos de uso terapéutico normalmente se proporcionan en forma liofilizada como polvo seco o torta para reconstitución posterior antes de su administración al paciente. Una formulación liofilizada, que suele ser costosa y consume tiempo, puede proporcionar estabilidad por largos períodos de tiempo de almacenamiento pero requiere de una reconstitución previa a la administración que, además, puede introducir contaminación.

En este sentido, a la luz de los argumentos presentados anteriormente, se puede concluir que para la persona normalmente versada en la materia sería lógico **definir el pH de la composición debido a que esta característica técnica esencial proporciona las características finales deseadas en la formulación**.

De acuerdo a lo discutido anteriormente, me permito reiterar que la introducción del rango de pH constituye una forma relevante para dar claridad al objeto de la invención, toda vez que la protección reclamada se limita únicamente a la materia que cumpla con todas las características mencionadas.

Por lo tanto, solicito amablemente que las objeciones a este respecto sean retiradas.

- ✓ ***Las reivindicaciones 12-13 no son claras porque el porcentaje de degradación a unas determinadas condiciones de almacenamiento, corresponde a un resultado a alcanzar y no define a la formulación, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el 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 resultado.”

Con base en la anterior objeción, me permito manifestar que, contrario a lo establecido por el Señor examinador, las nuevas reivindicaciones 11 y 12 (las cuales corresponden a las reivindicaciones 12 y 13 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado) incluyen características esenciales que contribuyen a definir la invención y por lo tanto no corresponden de ninguna manera a resultados a alcanzar. Esto debido a que hacen referencia a características funcionales que complementan de mejor manera las características esenciales permitiendo definir de manera concreta las características técnicas de formulación líquida estable de AMG 416 de la presente invención.

De la misma manera, a partir de lo señalado por el Señor Examinador, considero relevante mencionar que la Guía para el examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio indica:

"Las características técnicas esenciales son las que definen la invención, las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención."

Por lo tanto, me permito mencionar que las nuevas reivindicaciones 11 y 12 contienen características técnicas esenciales de la invención y hacen referencia a características funcionales que permiten el entendimiento y reproducción de la invención en sí.

Por último me permito destacar que las nuevas reivindicaciones 11 y 12 son dependientes de la nueva reivindicación 1, razón por la cual para que una formulación farmacéutica líquida inyectable caiga dentro del alcance de dichas reivindicaciones 1 deben cumplirse no solo las características técnicas allí señaladas, sino además con aquellas establecidas en la nueva reivindicación 1.

Visto lo anterior me permito manifestar mi desacuerdo con que las nuevas reivindicaciones 11 y 12, tal y como se encuentran redactadas, incluyan no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

Acorde a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar que las objeciones a este respecto sean retiradas.

Visto lo anterior me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

4. **ANÁLISIS DE LA NOVEDAD.**

En opinión del Señor Examinador las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 13 actualmente presentadas no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento WO2012170955 (**D1**).

En general, el Señor Examinador reitera que las características técnicas esenciales de la composición de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado habían sido previamente divulgadas por dicho documento del estado de la técnica. Adicionalmente, el Señor Examinador declara que las reivindicaciones dependientes 2-5 y 7-13 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

A este respecto, atentamente me permito señalar que la nueva reivindicación 1 se refiere a una formulación farmacéutica líquida inyectable que comprende **AMG 416 presente en una concentración de 0.1 mg/mL a 20 mg/mL en solución acuosa, un tampón farmacéuticamente aceptable seleccionado entre succinato y lactato, un modificador de la tonicidad farmacéuticamente aceptable seleccionado entre NaCl y manitol, en la que la formulación farmacéutica líquida tiene un pH de 2.0 a 5.0.** Frente a lo anterior, me permito afirmar que estos aspectos de la invención no se encuentran divulgados en D1.

Conforme a lo anterior, D1 no contempla una formulación en solución que sea estable durante un periodo de tiempo relevante. Particularmente, D1 indica en el párrafo [085] que:

"El excipiente en algunas realizaciones es un tampón o solución salina, de manera que la composición está en forma de solución cuando se administra al paciente. En una realización, el compuesto agonista se proporciona como un producto liofilizado que se reconstituye en una solución o suspensión para administración de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria" (Subrayado fuera del texto).

Por consiguiente, D1 describe, sin proporcionar ejemplos concretos, una formulación en solución reconstituida justo antes de la administración que contiene como excipiente farmacéuticamente aceptable un tampón o una solución salina, mientras que la nueva reivindicación 1 reclama una composición farmacéutica que, contrario al producto de D1, presenta **simultáneamente** el tampón y el modificador de tonicidad farmacéuticamente aceptables y es estable.

En este sentido, muy amablemente me permito señalar que las enseñanzas del documento D1 de ninguna manera anticipan la formulación farmacéutica líquida inyectable **con exactamente todas y cada una de las características técnicas esenciales**

descritas en la nueva reivindicación 1, toda vez que dicho documento únicamente se refiere a composiciones que comprenden el compuesto agonita de CaSR y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede corresponder a un amortiguador o solución salina, mientras que las composiciones ejemplificadas en el mismo no incluyen dichos componentes y por lo tanto, no revelan en su totalidad las características técnicas estructurales de la misma, tal y como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

Por otro lado, cabe resaltar que ninguna de las enseñanzas del documento D1 en las que se basa el examinador describe que la solución tiene un pH de 2,0 a 5,0 como se expone en la nueva reivindicación 1. Teniendo en cuenta la baja o moderada estabilidad de los péptidos en solución acuosa debida al enlace amida, reforzada en el caso del AMG416 por la presencia del enlace disulfuro que resulta ser un péptido con gran inestabilidad aún en condiciones suaves, un experto en la técnica comprenderá la importancia de definir el pH, es decir la concentración de iones hidronio, de la formulación farmacéutica líquida inyectable reivindicada en la presente solicitud.

Visto lo anterior, respetuosamente me permito resaltar que la anterioridad D1 no enseña o sugiere la novedosa formulación farmacéutica líquida inyectable tal y como es reclamada en la presente solicitud, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486/2000. De esta manera, atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

5. **ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 6 y 14 (nuevas reivindicaciones 6 y 13) carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO2012170955 (D1)** y **Pharmaceutical Technology, Marzo 2004; Págs. 86-113 (D2)**.

En conexión con lo anterior, el examinador inicialmente asegura que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la formulación farmacéutica líquida definida en la reivindicación 6 porque revela soluciones intravenosas que comprenden la proteína Ac-carrar-NH₂ de SEQ ID NO3, una solución salina y un amortiguador, en donde dicha proteína es un receptor sensible a calcio útil en un paciente en tratamiento de hemodiálisis que presentan hiperfosfatemia.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Examinador asegura que la diferencia entre la presente invención y la solución intravenosa revelada en D1 consiste en que la formulación reclamada en la presente solicitud define como tampón al succinato, mientras que la solución divulgada en D1 no revela de manera específica el agente tampón.

Con respecto a lo anterior, el Señor Examinador argumenta que:

- i) no se evidencia de un efecto técnico asociado a la selección del agente tampón toda vez que las pruebas técnicas apuntan a demostrar que la estabilidad de la formulación a temperatura ambiente y a 40°C es dependiente del Cloruro de Sodio.
- ii) el problema técnico objetivo de la presente solicitud se puede formular como: "Cómo modificar la solución intravenosa revelada en el documento D1 para obtener una solución acuosa alternativa de etelcalcetida".

A continuación, el examinador señala que el documento D2 enseña como las soluciones de cloruro de sodio mejoran la estabilidad de las proteínas que presentan puentes disulfuro (S-S).

En este sentido, el Examinador concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia reconoce el efecto del cloruro de sodio presente en la solución intravenosa revelada en el documento D1 a partir de las enseñanzas del documento D2, por lo cual tendría razonable expectativa de encontrar los mismos resultados de estabilidad definidos en la solicitud.

Así entonces y frente al nivel inventivo de la invención reclamada, **me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, solos o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia la formulación farmacéutica líquida inyectable reclamada en la presente solicitud de patente, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

Por favor note que, como se indicó anteriormente, la formulación farmacéutica líquida inyectable de la nueva reivindicación 1 presenta simultáneamente un amortiguador farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre succinato y lactato, y un modificador de la tonicidad farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre NaCl y manitol. En este sentido, vale la pena aclarar que el Señor Examinador se enfoca únicamente en la presencia de NaCl y no indica nada frente a la obviedad de incluir un buffer.

En primer lugar, me permito reiterar que, como se ha venido mencionando, la anterioridad D1 **no enseña de ninguna manera, ni menciona específicamente que:**

- el AMG 416 esté presente en una concentración de 0.1mg/mL a 20mg/mL,
- el amortiguador farmacéuticamente aceptable se seleccione entre succinato y lactato,

-el modificador de tonicidad farmacéuticamente aceptable se seleccione entre NaCl y manitol, y

-el pH de la formulación farmacéutica líquida inyectable sea de 2.0 a 5.0.

Es importante resaltar que, si bien el documento D1 da a conocer “una solución intravenosa que comprende la proteína Ac-carrar-NH₂ de SEQ ID No 3, **una solución salina o un amortiguador**, en donde dicha proteína es un receptor sensible a calcio útiles en pacientes en tratamiento de hemodiálisis que presentan hiperfosfatemia”, la presencia simultánea del amortiguador y el modificador de tonicidad no es considerado en dicha divulgación. Particularmente, dicha anterioridad no considera que el pH de la solución sea de 2.0 a 5.0. Además las enseñanzas divulgadas en dicha anterioridad no suministran información suficiente para obtener de manera lógica la estable formulación farmacéutica líquida inyectable de la presente invención.

Particularmente, el Señor examinador afirma que D2 revela que las soluciones de cloruro de sodio mejoran la estabilidad de las proteínas que presentan puentes disulfuro. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la estabilidad de la formulación farmacéutica líquida inyectable reclamada en la presente invención, como se indicó anteriormente, depende en gran medida del pH de la solución que es mantenido por el amortiguador farmacéuticamente aceptable, seleccionado como succinato en las reivindicaciones 6 y 13. De esta manera se entiende que el pH es el responsable de la estabilidad de la formulación farmacéutica líquida inyectable y no es anticipado ni por D1 ni por D2. Así entonces, cordialmente me permito afirmar que las enseñanzas de D2 no subsanan D1.

En este sentido, se entiende que, de conformidad con las enseñanzas de D2, si bien las soluciones de cloruro de sodio mejoran la estabilidad de las proteínas de interés, en la presente invención se ha demostrado que el pH establecido en las reivindicaciones juega un papel crucial en cuanto a la estabilidad deseada.

Así entonces, no habría ningún indicio de obviedad en la materia reivindicada teniendo en cuenta las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2. Dicho de otra manera, la persona normalmente versada en la materia que combine las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no llegaría de manera obvia a la formulación farmacéutica líquida inyectable con todas y cada una de las características esenciales descritas en la presente invención.

En consecuencia, amablemente 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 Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso y que, teniendo en cuenta los argumentos técnicos proporcionados en el presente escrito, es claro que los documentos del arte previo señalados por ese Despacho en el Concepto Técnico en cuestión de ninguna manera pueden afectar la novedad y el nivel inventivo de la formulación farmacéutica líquida inyectable revelada en la solicitud de patente en cuestión.

7. Anexo me permito presentar una copia de las páginas **37 y 38** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones** y que reemplaza al documento presentado actualmente ante ese Despacho.

8. 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