

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **15-287.641**, solicitud de patente de invención a favor de **MABXIENCE, S.A.** Título: **Formulaciones alternativas para polipéptidos de fusión TNFR:Fc.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 16408 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 21 de noviembre de 2017.

Título

Teniendo en cuenta la sugerencia del examinador, me permito indicar que el título de la presente invención se ha modificado a *“Formulaciones alternativas para etanercept”*, por lo tanto, el título corresponde totalmente con el objeto de la presente solicitud.

Reivindicaciones

De manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre la reivindicación 11 puesto que, como puede notar el señor Examinador, el pliego reivindicatorio consta de reivindicaciones del tipo abierto, las cuales, según lo dispuesto en la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD deben ser interpretadas de manera que *“los productos o procedimientos incluyen también elementos no mencionados en la reivindicación. Así, si una reivindicación trata de “un producto que comprende A, B y C”, el examinador interpretará que el producto comprende los elementos A, B, C y cualquier otro elemento no mencionado en la reivindicación”*. Adicionalmente, el señor Examinador puede notar que la reivindicación 11 depende de las reivindicaciones 1 – 10 que también son de tipo abierto y, por lo tanto, estas pueden incluir más componentes no especificados. Además, teniendo en cuenta la información proporcionada por la descripción de la presente solicitud:

“Los excipientes son bien conocidos en el arte y son preparados por métodos conocidos y se encuentran disponibles de proveedores comerciales. Preferentemente, dicho excipiente es lactosa, glicerol, xilitol, sorbitol, manitol, maltosa, inositol, glucosa, albúmina sérica bovina (...)”.

(Página 20, líneas 7 – 12).

es evidente que la persona versada en la materia sería fácilmente capaz de seleccionar uno o más componentes para añadirle a la composición dentro del grupo de excipientes mencionados en la reivindicación 11, teniendo en cuenta que, dicha reivindicación proporciona una lista restringida y limitada a algunos excipientes ampliamente conocidos en el campo técnico, por ejemplo, como se evidencia en el Handbook of Pharmaceutical Excipients y en Remington’s Essentials of Pharmaceuticals por lo que, en consecuencia, pueden ser fácilmente seleccionados por el versado en la materia. Con base en los anteriores argumentos, es indudable que la reivindicación 11 es completamente concisa.

Nivel inventivo

Reivindicación 1

Los rangos y valores mencionados en la reivindicación 1 están asociados con un efecto técnico y dicho efecto técnico se relaciona con un incremento en la estabilidad de la formulación de etanercept.

Como se puede observar en la siguiente comparación las formulaciones F2, F3 y F6 de la presente solicitud están dentro del alcance de las modalidades divulgadas en el documento D1 (página 13, líneas 9 – 14):

Componente	D1	Presente solicitud				
		Reiv. 1	F2	F3	F5	F6
Etanercept (mg)	25 – 50		49.4	49.5	50	50
Sal (mM)	50 – 150	90	100	125	90	90
Buffer fosfato (nM)	10 – 50	20 – 30	25	25	25	25
Sacarosa (mg/mL)	7.5 – 15	34 – 80	10	10	34	10
Ácido aspártico (mM)						
Lisina (mM)						
Glicina (mM)						67
Prolina (mM)						

Sin embargo, como puede notar el señor Examinador, la formulación F5 debe ser considerada una mejora sobre la modalidad divulgada en el documento D1 y debe ser tomada en cuenta en la formulación del problema técnico objetivo.

Además, contrario a las afirmaciones del examinador, el documento D1 en ninguno de sus ejemplos ni divulgaciones indica que la concentración de sacarosa puede ser de hasta 50 mg/mL, en específico, dicho documento, en el ejemplo 1 divulga una cantidad de 0,01 mg/mL, como se evidencia a continuación:

Table 1: Etanercept composition.

Ingredient	Function	Amount per mL of the dosage form		Grade
Etanercept	Active ingredient	50 mg		N/A
Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate	Buffer	0.67 mg	10 mM	USP
Sodium phosphate, monobasic, monohydrate	Buffer	1.04 mg		USP
Sodium chloride (NaCl)	Stabilizer	8.18 mg	140 mM	USP/Ph.Eur.
Sucrose	Stabilizer	0.01 mg	1%	NF/Ph.Eur.
Water (for injection)	Solvent	Q.S.		USP/Ph.Eur.

Además, teniendo en cuenta lo anterior y, contrario a las afirmaciones del examinador, sí existe un efecto técnico asociado a la diferencia en la concentración de sacarosa el cual consiste en que la formulación tiene una estabilidad total mayor, teniendo en cuenta el informe de investigación de febrero de 2017 que ya ha sido presentado a su Despacho (y, el cual se anexa en el presente memorial), la formulación F5 demostró una mayor estabilidad en comparación con las formulaciones F2, F3 y F5, que, como se mencionó anteriormente, están dentro del alcance del documento D1. Esta información también se menciona en la descripción de la presente solicitud, como sigue:

“Las formulaciones F5 (50 mM de fosfato de Na, 90 mM de NaCl, 34 mg/ml de sacarosa, pH 6,3) y F8 (50 mM de succinato/NaOH, 90 mM de NaCl, 10 mg/ml de sacarosa, pH 6,3) fueron identificadas como formulaciones guía en base a la mayor estabilidad general y potencia relativa del análisis realizado”.

(Página 66, líneas 3 – 8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo sobre el documento D1 debería formularse así: “¿Cómo proveer formulaciones de etanercept más estables que las divulgadas en el documento D1?

Este efecto técnico asociado con la concentración de sacarosa de 34 – 80 mg/mL no es obvio en vista del documento D1, puesto que, dicho documento indica que la concentración de uno o más excipientes puede estar presente en una concentración de 0.001 a 5% (p/v) (página 13, líneas 9 – 14). Adicionalmente, la descripción divulga que los excipientes pueden ser alguno de los aditivos listados en el párrafo que une las páginas 12 y 13 del documento D1. Por lo tanto, la persona versada en la materia tendría una gran cantidad de posibles soluciones cuando estuviera tratando de resolver el problema técnico objetivo de proveer formulaciones de etanercept más estables, además de que no hay indicación de que el incremento en la concentración de sacarosa podría resolver el problema técnico planteado.

Además, no existe ninguna razón para que la persona versada en la materia considere incrementar la concentración de sacarosa sobre la adición de excipientes adicionales

como prolina, glicina o lisina (D1, página 13, líneas 2 – 4). De hecho, el documento D1 indica claramente que la concentración preferida de sacarosa es 10 mg/mL (ejemplo 1, página 13, líneas 13- 14 y 19 – 21; página 14, líneas 19 – 20).

En adición, no se espera o se hubiera esperado que el incremento en la concentración de sacarosa a al menos 34 mg/mL hubiera llevado a un efecto mayor en la estabilidad de la formulación en comparación con la adición de excipientes alternativos como prolina, lisina o glicina, los cuales también se listan en el documento D1 (párrafo que une las páginas 12 y 13).

En consecuencia, con base en la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho, que indica que *“no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico.”*, es evidente que el documento D1 no es suficiente para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, puesto que el examinador toma elementos de manera aislada o individual para concluir la falta de nivel inventivo, sin tener en cuenta que, como hemos mencionado anteriormente, dicho documento no enseña de manera evidente cómo lograr formulaciones de etanercept más estables y mucho menos que un incremento en la cantidad de sacarosa solucionaría el problema técnico.

Adicionalmente, dicha guía también establece que *“Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema.”*, por lo cual, el versado en la materia tendría que realizar un estudio en las formulaciones mediante el incremento en la cantidad de sacarosa para corroborar que ésta favorece la estabilidad de la formulación tal como aquí se reclama, por lo tanto, el documento D1 no revela la solución al problema.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que el examinador realizó un examen retrospectivo, puesto que, considera que la presente invención es obvia en vista de las enseñanzas del documento D1, el cual, como hemos argumentado, no indica ni sugiere que se pueda modificar la formulación, en específico, la cantidad de sacarosa para aumentar la estabilidad de ésta. Es pertinente, además, señalar que dicha práctica está prohibida de acuerdo con lo indicado en la guía mencionada previamente.

Finalmente, y a pesar de que el examinador no citó el documento D2 para desvirtuar el nivel inventivo de la reivindicación 1, consideramos relevante resaltar que dicho documento provee ninguna indicación adicional de que una formulación que comprende una concentración de sal de 90 mM y al menos 34 mg/mL de sacarosa podría ser más estable que cualquiera de las formulaciones evaluadas que están dentro del alcance de la modalidad divulgada en el documento D1 (página 13, líneas 15 – 18). El documento D2 solamente divulga que un versado en la materia puede añadir xilitol y/o meglumina para estabilizar una formulación de etanercept (párrafos [0054] – [0056]).

Por lo tanto, la materia que aquí se reclama es inventiva en vista del documento D1 por sí solo o en combinación con el documento D2.

Reivindicación 4

Ahora bien, en la presente solicitud y en los datos que se han presentado ante su despacho, se indica el uso del buffer succinato en lugar del buffer fosfato, puesto que lleva a una formulación más estable, contrario a las afirmaciones del examinador, quien indica que no se evidencia ningún efecto técnico inesperado.

Además, como se discutió anteriormente, las formulaciones F2, F3 y F6 de la presente solicitud están dentro del alcance de las formulaciones del documento D1, sin embargo, se demostró que la formulación F8 (22 mM de succinato, 90 mM de NaCl, 10 mg/mL de sacarosa, pH 6.3) funcionó mejor que las formulaciones F1- 4 y F6 – 7 en cuanto a la estabilidad de éstas, dando cuenta así de un efecto técnico inesperado

Teniendo en cuenta lo anterior, el problema técnico objetivo debería formularse así: ¿Cómo proveer una formulación de etanercept más estable que la formulación divulgada en el documento D1?

Con base en dicho problema técnico, es claro que la invención reclamada en la reivindicación 4 no es obvia en vista del arte previo, puesto que, la persona versada en la materia en búsqueda del desarrollo de una formulación más estable no encontraría la solución a dicho problema técnico en el documento D2, puesto que dicho documento no provee ninguna indicación acerca del reemplazo de un buffer de fosfato con un buffer succinato para mejorar la estabilidad de una formulación. De hecho, si bien el documento D2 menciona el buffer succinato dentro de un amplio número de buffers (párrafo [0072]) dicho documento establece que se prefiere el buffer fosfato (párrafo [0073]).

Sin embargo, la presente solicitud muestra que la formulación F8 fue más estable que las formulaciones que comprenden un buffer fosfato e incluso más estable que una formulación que comprende un buffer de histidina. Por lo tanto, no se espera que un versado en la materia, con base en la divulgación del documento D2, llegue a una formulación que comprenda buffer succinato que sea más estable que una formulación que comprende un buffer fosfato o de histidina. Además, es igualmente inesperado que una formulación que es libre de aminoácidos sea estabilizada a una mayor medida mediante el reemplazo del buffer fosfato con buffer succinato en lugar de incrementar la concentración de la sal en vista de las divulgaciones del documento D1 (formulación F3 de la presente solicitud).

En vista de los presentes argumentos y, de manera similar al examen de patentabilidad y, en específico del nivel inventivo de la reivindicación 1, es evidente que el examinador realizó un examen en retrospectiva, puesto que se requiere de la corroboración de la capacidad estabilizante del buffer succinato y la cual no es revelada en ninguno de los documentos D1 o D2, además que dichos documentos no enseñan, más allá de citas aisladas, ni sugieren de manera precisa la manera de resolver el problema

técnico aquí planteado. Por lo tanto, la materia de la reivindicación 4 es inventiva en vista del documento D1 solo o en combinación con el documento D2.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- *Handbook of Pharmaceutical Excipients.*
- *Remington's Essentials of Pharmaceuticals.*
- Informe de Investigación 2017.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41