

## REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa, que comprende
  - i) un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF, en donde el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo es un anticuerpo monoclonal o un fragmento funcional del mismo, que comprende en su región variable de cadena liviana una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 16, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 17, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 18, y que comprende en su región variable de cadena pesada una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 14, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 15, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en aquellas presentadas en SEQ ID NOs: 1 a 13 y 56, y que está presente en una concentración de al menos 50 mg/ml y menor que 200 mg/ml;
  - ii) un modificador de tonicidad que es sorbitol en una concentración de desde 3% hasta 7% (p/v);
  - iii) un buffer que es un buffer de histidina en una concentración de desde 20 mM hasta 40 mM; y
  - iv) un surfactante que es polisorbato 80, poloxámeros en una concentración de desde 0,001% a 1% (p/v);en donde el pH es de entre 5 y 7 y en donde la composición es estable.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de polisorbato 80 está por encima de la CAC.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la concentración de polisorbato 80 es desde 0,01% (p/v) hasta 0,08% (p/v).

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual comprende:
  - i) 50 mg/ml hasta 180 mg/ml del anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF,
  - ii) 5% (p/v) de sorbitol,
  - iii) 30 mM de L-histidina y
  - iv) desde 0,01% a 0,08% (p/v) de polisorbato 80, y
  - v) tiene un pH de 5,8.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende 80 mg/ml o 150 mg/ml del anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la relación de polisorbato 80 a proteína es desde 0,3:1 a 0,6:1.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo o un fragmento funcional del mismo comprende en su región variable de cadena liviana una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 16, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 17, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 18, y que comprende en su región variable de cadena pesada una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 14, una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 15, y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NO: 2.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo o un fragmento funcional del mismo comprende en su región variable de cadena liviana una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NOs: 19, 54 y 55, y que comprende en su región variable de cadena pesada una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NOs: 20-33, 52 y 53.

9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo o un fragmento funcional del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de cadena liviana como se presenta en SEQ ID NO: 34, y que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada como se presenta en SEQ ID NO: 35.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Trámite: 11**  
**Evento: 378**  
**Actuación: 444**

Re: PI.-**TAKEDA GMBH.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**FORMULACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO NEUTRALIZANTE ANTI-GM-CSF**".-Clase **A61K 47/10**.-Expediente número **NC2016/0003891**.

**1.** Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 12 de febrero de 2019.

**2.** Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1225** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y 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 composiciones acuosas que comprenden un anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF, objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para mencionar que el anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF es un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo. Asimismo, en dicha reivindicación se ha definido que el modificador de tonicidad de la composición reclamada es sorbitol, que el buffer es un buffer de histidina y que el surfactante es polisorbato 80. Dichas modificaciones tiene sustento en las reivindicaciones 2 y 5 actualmente presentada.
- **Nuevas reivindicaciones 2 a 9:** corresponden a las reivindicaciones 3, 4, y 6 a 11 actualmente presentadas, en donde se ha eliminado la expresión “o al receptor de GM-CSF” de la nueva reivindicación 5.
- Se ha eliminado el término “aproximadamente” del capítulo reivindicatorio modificado.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las **reivindicaciones 2 y 5** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas. Asimismo, la numeración y dependencia ha sido modificada de acuerdo con dichos cambios.

De esta forma, **el nuevo capítulo reivindicatorio queda constituido por 9 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa al objeto de la presente solicitud, y cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

### 3.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la Examinadora realiza la siguiente objeción:

- *“La reivindicación 1 no es clara porque utiliza expresiones imprecisas como: “al menos aproximadamente”, “menor que aproximadamente”. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.”*

En relación con la objeción anteriormente citada, me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se indica que el término “aproximadamente” ha sido eliminado de las reivindicaciones. En ese orden de ideas, en la nueva reivindicación 1 se especifica de forma clara que el rango de concentración del anticuerpo de la composición reclamada se encuentra entre 50 y 200 mg/ml.

De esta manera, respetuosamente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

Con base en lo anterior, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el este memorial supera completamente la objeción de claridad y concisión de la Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

#### **4. NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la Examinadora mantiene su posición frente al nivel inventivo de la solicitud, indicando que las reivindicaciones 1 a 11 son obvias dadas las enseñanzas de los siguientes documentos: WO2006111353 (**D1**) y US2003/0138417 (**D3**).

En ese sentido, la Examinadora considera el documento D3 como el documento más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que dicho documento divulga composiciones líquidas con anticuerpos a una concentración mayor de 100mg/ml, un buffer de histidina de 30-70mM, un modificador de tonicidad y un polisorbato en una proporción entre 0,001-0,1%.

Adicionalmente la examinadora indica que dichas composiciones divulgadas en D3 están destinadas a tratar la psoriasis, asma y enfermedades autoinmunes, y conservan la estabilidad física, química y la actividad biológica, minimizando la formación de agregados de anticuerpo y partículas.

De acuerdo con el análisis llevado a cabo por la Examinadora, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones divulgadas en D3 consiste en que la solicitud contiene el anticuerpo o fragmento que se une a GM-CSF en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml y menor que aproximadamente 200 mg/ml y contiene alguno de los siguientes modificadores de tonicidad: sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol. Sin embargo, la examinadora considera que no existe ningún efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que las composiciones conocidas también son estables a altas concentraciones.

Por otra parte, la Examinadora asegura que el documento D1 describe una composición que tiene un anticuerpo o fragmento funcional GM-CSF, junto con solución salina, buffer, formador de emulsión, antioxidantes y quelantes, la cual está destinada a tratar trastornos inflamatorios y autoinmunes tales como trastornos alérgicos, artríticos y asmáticos. Asimismo indica que una persona versada en la materia conoce que como modificadores de tonicidad se puede emplear:

- cloruro de sodio, o
- sacarosa, trehalosa, manitol, sorbitol al 4,1%

Con base en el análisis mencionado, la Examinadora afirma que la persona normalmente versada en la materia incluiría el anticuerpo monoclonal de D1 y sorbitol al 4,1% en las composiciones divulgadas en D3 para llegar a la materia reclamada en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Adicionalmente, asegura que las características de las reivindicaciones 2 a 11 no son inventivas, ya que no presentan características adicionales que hagan a la reivindicación independiente inventiva.

En consecuencia, afirma que la materia de la solicitud carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo mencionado por la Examinadora, me permito afirmar que las enseñanzas de los documentos D3 y D1, de ninguna manera anticipan, sugieren, ni mucho menos permiten llegar de forma obvia a la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado con todas y cada una de sus características técnicas esenciales.

## **Diferencias con respecto al documento D3**

En primer lugar, me permito indicar que el documento D3 (el cual es considerado por la Examinadora como el estado del arte más cercano a la invención) no enseña específicamente un anticuerpo que neutraliza GM-CSF, menos aún la concentración específica para el anticuerpo definido en la nueva reivindicación 1.

En ese sentido, D3 divulga una formulación para anticuerpos que comprende:

- Buffer de histidina 30-70Mm (pH de desde aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5), y
- Polisorbato 0,01-0,1%, el cual es o bien polisorbato 20 o bien polisorbato 80.

Sin embargo, las composiciones de D3 contienen **anticuerpos distintos de GM-CSF** (por ejemplo Daclizumab – un anticuerpo humanizado **anti-receptor de IL2**). Asimismo, D3 no divulga una composición que comprenda sorbitol como modificador de tonicidad, y mucho menos el rango de concentración específico tal y como se especifica en la nueva reivindicación 1.

De esta forma, la diferencia entre la invención como se define en la nueva reivindicación 1 y la composición de D3 consiste en la presencia del anticuerpo de unión a GM-CSF específico que es definido mediante sus secuencias CDR particulares en una concentración específica de al menos 50 mg/ml y menos de 200 mg/ml, y sorbitol como modificador de tonicidad en una concentración específica.

Así pues, el problema técnico objetivo podría ser formulado así: cómo proveer formulaciones alternativas que sean estables para un anticuerpo adicional o un fragmento funcional del mismo.

Evidentemente, la nueva reivindicación 1 provee la solución a dicho problema. De acuerdo a la presente invención, un desafío común para una formulación que comprende una proteína (tal como un anticuerpo) es la acumulación irreversible de agregados con el tiempo, las tensiones térmicas o de cizalla (ver párrafo [142] del texto como originalmente presentado). La estabilidad de un compuesto que neutraliza GM-CSF puede ser determinada de acuerdo al porcentaje de proteína monomérica en la solución, con un bajo porcentaje de proteína degradada (por ejemplo fragmentada), particulada (por ejemplo con partículas visibles y/o sub-visibles) y/o agregados (ver párrafo [137] de la solicitud como originalmente presentada). El Ejemplo 14 de la solicitud muestra que la composición específica de la nueva reivindicación 1 tiene una reducida formación de partículas sub-visibles. En consecuencia, la nueva reivindicación 1 de la presente invención plausiblemente resuelve el problema arriba mencionado mediante la provisión de una novedosa composición para anticuerpos específicos contra GM-CSF, en donde el anticuerpo es estable en muy elevadas concentraciones debido a que la composición tiene reducida formación de partículas sub-visibles. Lo anterior se logra mediante una combinación específica de 3% a 7% de sorbitol, de 20mM a 40mM de histidina, y de 0,001% a 1% de polisorbato 80, que tiene un pH entre 5 y 7 (ver entre otros también el ejemplo 12 de la descripción).

De esta forma, se puede concluir que solamente a partir de las enseñanzas D3, la persona experta no tendría ningún incentivo ni sugerencia para llegar a la solución reivindicada.

Ahora bien, la Examinadora argumenta que la persona experta habría combinado las enseñanzas de los documentos D3 y D1 para obtener de manera obvia la materia reivindicada. De esta manera, la cuestión que surge ahora es si tal solución es obvia en vista de D3 en combinación con D1.

## **Diferencias con respecto al documento D1**

D1 enseña un anticuerpo monoclonal humano que se une a GM-CSF humano que comprende una cadena liviana y una cadena pesada, de SEQ ID NO. 34 y SEQ ID NO. 35, respectivamente. Sin embargo D1 **no enseña o sugiere la formulación específica de la nueva reivindicación 1 que utiliza sorbitol, un buffer de histidina, y/o polisorbato 80, que tiene un pH entre 5 y 7, menos aún los rangos específicos de dichos excipientes**. Esto es confirmado también por la Examinadora cuando menciona: "*En cuanto a los rangos de los excipientes que hacen parte de la rev 1 no son divulgados en D1*". Por el contrario, D1 enseña una descripción general de una

formulación que comprende por ejemplo una solución salina, un buffer, un emulsificante, etc. (pág. 19, línea 21). Además, D1 tampoco enseña el anticuerpo específico de GM-CSF o fragmento de unión del mismo en una concentración de al menos 50mg/ml y menos de 200mg/ml como se define en la nueva reivindicación 1.

En ese orden de ideas, la persona experta no habría tenido ninguna motivación para combinar las enseñanzas de D3 con D1, ya que D3 enseña la formulación con anticuerpos distintos de GM-CSF y no brinda en absoluto ningún incentivo para adicionar un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF a las formulaciones divulgadas. De hecho, cuando se lee el documento D3, la persona experta habría preferido elegir HAIL-12, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-12; y HuEP5C7, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-L selectin; o Flintozumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti interferón gamma (ver "anticuerpos preferidos" p.3 de D3) como anticuerpos adicionales que podrían ser utilizados.

No obstante, cabe resaltar que, aún si la persona versada en la materia hubiera combinado D3 con D1, no habría llegado de forma obvia a la solución que se reivindica, pues aun cuando D1 provee el anticuerpo monoclonal que se une a GM-CSF, D1 no brinda ningún incentivo para:

- obtener a la concentración exacta del anticuerpo que se utiliza en la nueva reivindicación 1,
- emplear sorbitol como un agente de tonicidad en la concentración específica como, ya que tal modificador de tonicidad no es siquiera utilizado en D1.

## **Documento D2**

Ahora bien, respetuosamente me permito indicar que es confuso entender porque la Examinadora además menciona D2 (documento previamente citado), pues esto sugiere que D2 aparentemente también tiene que ser considerado por la persona versada en la materia para llegar a la materia reclamada. Así pues, la Examinadora indica que la persona experta en el arte conoce a partir de este documento que el cloruro de sodio es utilizado con frecuencia como un modificador de tonicidad y que también sacarosa, trehalosa, manitol, y sorbitol podrían ser utilizados en el desarrollo de formulaciones de proteínas biofarmacéuticas en elevada concentración.

No obstante, y como se mencionó anteriormente, la persona experta no habría arribado a la solución reivindicada al combinar las enseñanzas de D3 con D1, por lo tanto no es factible pensar que la persona experta habría además repentinamente tenido en cuenta D2 (cabe resaltar que cuando el nivel inventivo es evaluado, habiendo localizado un documento considerado como el estado del arte más cercano, el mismo debería ser combinado con solo un otro documento).

Aunado a lo anterior, respetuosamente me permito indicar que una persona versada en la materia no tendría motivación alguna para emplear las enseñanzas del documento D2, pues las composiciones que allí se divulgan comprenden un anticuerpo completamente diferente (golimumab-SIMPONI). Asimismo, estas composiciones comprenden histidina- HCl monohidrato en una concentración particular, por lo cual una persona experta de haber tomado en consideración dichas enseñanzas divulgadas, habría considerado histidina- HCl monohidrato como un excipiente adicional importante en la composición, sin embargo, éste no es utilizado en la presente invención.

Ahora bien, considero en este momento de gran relevancia citar la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD en su numeral 2.13.2, el cual establece:

*“Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. 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.”*  
(Énfasis añadido)

En este sentido, resulta evidente que la divulgación general de los documentos D1 y D3 respecto a formulaciones de anticuerpos es insuficiente para llevar de **forma obvia y/o inmediata** a una persona versada en la materia a la obtención de la composición acuosa reclamada de anticuerpo y excipientes con sus concentraciones específicas. Lo anterior teniendo en cuenta que a partir de las enseñanzas de dichos documentos, el experto en la materia se vería enfrentado a realizar un **gran número de pasos adicionales y de corroboraciones** para la determinación de una concentración precisa de anticuerpo y/o excipientes que permiten que la composición reclamada presente el efecto técnico previamente mencionado.

### **Análisis retrospectivo**

Finalmente, con base en los argumentos previamente expuestos, respetuosamente me permito indicar que el análisis realizado entonces por la Examinadora está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como análisis retrospectivo, “hindsight” o análisis expo-facto. Pues, conociendo de antemano la invención, la Examinadora claramente está seleccionando partes generales de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D3 y D1, las cuales en su opinión permiten construir la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio de la presente invención, sin tener en cuenta todas las características (tales como el tipo de excipientes y la concentración de los mismos) de la composición acuosa reclamada.

## **Consideraciones finales**

En conclusión, me permito afirmar que la persona versada en la materia no usaría las enseñanzas de D3 y D1, ya sea por separado o en combinación, para llegar a la composición reclamada por la nueva reivindicación 1, por lo que dicha reivindicación junto con sus dependientes no son obvias a la luz de dichos documentos, y por tanto, tienen nivel inventivo.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D3 y D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

## **5. SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que la Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al **Oficio N° 1225**.

## **6. CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar una composición acuosa que comprende un compuesto neutralizante de GM-CSF, que está plenamente soportada 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 dicha composición, objeto de la solicitud en estudio es inventiva y de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

**7.** Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **110 a 112** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **9 reivindicaciones**.

**8.** Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la solicitud se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy.

**9.** 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 LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **[notificacionesip@lloredacamacho.com](mailto:notificacionesip@lloredacamacho.com)**

**[notificacionespatentes@lloredacamacho.com](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)**