

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa, que comprende
 - i) un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF o al receptor de GM-CSF, 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 aproximadamente 50 mg/ml y menor que aproximadamente 200 mg/ml;
 - ii) un modificador de tonicidad que está seleccionado a partir de manitol, sorbitol, sacarosa y/o trehalosa, que está presente en una concentración de desde aproximadamente 3% hasta aproximadamente 7% (p/v);
 - iii) un buffer que está seleccionado a partir de un buffer de histidina, acetato y/o citrato, que está presente en una concentración de desde aproximadamente 20 mM hasta aproximadamente 40 mM; y
 - iv) un surfactante que está seleccionado a partir de uno o más de polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámeros y combinaciones de los mismos, que está presente en una concentración de desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% (p/v);
en donde el pH es de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7 y en donde la composición es estable.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el modificador de la tonicidad es sorbitol, el buffer es un buffer de histidina, y el surfactante es polisorbato 80.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la cantidad de polisorbato 80 está por encima de la CAC.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde la concentración de polisorbato 80 es desde aproximadamente 0,01% (p/v) hasta aproximadamente 0,08% (p/v).
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo es un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual comprende:
 - i) aproximadamente 50 mg/ml hasta aproximadamente 180 mg/ml del anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF o al receptor de GM-CSF,
 - ii) aproximadamente 5% (p/v) de sorbitol,
 - iii) aproximadamente 30 mM de L-histidina y
 - iv) desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,08% (p/v) de polisorbato 80, y
 - v) tiene un pH de aproximadamente 5,8.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende aproximadamente 80 mg/ml o 150 mg/ml del anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF o al receptor de GM-CSF.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la relación de polisorbato 80 a proteína es desde aproximadamente 0,3:1 a aproximadamente 0,6:1.
9. 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.

- 10.** 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 CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos como se presenta en SEQ ID NOs: 20-33, 52 y 53.
- 11.** 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 del 27 de junio de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **7888** 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.

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, 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 **nuevo 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 define claramente el 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, a la cual se han incorporado las características de las reivindicaciones 2 a 8 y 21 actualmente presentadas, además de la información contenida en el ítem

23 de la página 79, referida a las secuencias de los CDRs que caracterizan el anticuerpo o fragmento del mismo referido en la composición reclamada.

- **Nueva reivindicación 2:** tiene como base la reivindicación 9 actualmente presentada, a la cual se han incorporado las características de la reivindicación 11 actualmente presentada.
- **Nuevas reivindicaciones 3 a 5, 8:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 12, 13, 15 y 20 actualmente presentadas.
- **Nueva reivindicación 6:** corresponde a la reivindicación 16 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para especificar que el surfactante es polisorbato 80 y que este se encuentra en un rango de 0,01% a 0,08%, lo cual se sustenta en las reivindicaciones 18 y 19 actualmente presentadas. Adicionalmente, la nueva reivindicación 6 ha sido modificada para especificar "del anticuerpo o un fragmento funcional del mismo".
- **Nueva reivindicación 7:** corresponde a la reivindicación 17 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para especificar "del anticuerpo o un fragmento funcional del mismo".
- **Nuevas reivindicaciones 9 a 11:** corresponden a nuevas reivindicaciones las cuales cuentan con sustento en los ítems 24, 21 y 22, y 26, respectivamente del párrafo [00232] (páginas 79 y 80) de la solicitud originalmente presentada.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las **reivindicaciones 2 a 8, 10, 11, 14, 18, 19 y 21 a 23** 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 11 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a una formulación líquida que comprende un compuesto neutralizante de GM-CSF, que es objeto de la presente solicitud, y que 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 afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 22 no es clara porque se refiere a que 'es estable durante...' lo cual es un resultado a alcanzar; no define a la composición que es objeto de la solicitud y además, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar el resultado por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto."* *"La reivindicación 23 no es clara porque menciona que la composición 'está empaquetada en una jeringa pre-llenada' lo cual no es una característica técnica de la composición. Se sugiere retirar esta reivindicación."*

En relación con las objeciones anteriormente citadas, me remito atentamente a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se aclara que las reivindicaciones objetadas fueron eliminadas, por lo que dichas objeciones quedan completamente superadas.

Con base en los argumentos anteriormente proporcionado, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el este memorial supera completamente las objeciones de claridad y concisión de la señora 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 señora examinadora considera que la reivindicación 1 del capítulo actualmente presentado, así como sus dependientes, carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos WO2006111353 (**D1**) y *"Development of high concentration protein biopharmaceuticals: The use of platform approaches in formulation development"* (**D2**).

En este sentido, la señora examinadora establece que el documento D1 es considerado el estado del arte previo más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que divulga una composición que contiene un anticuerpo o fragmento funcional GM-CSF, cuya dosis depende de las condiciones del paciente, y además solución salina, buffer, formador de emulsión, antioxidantes y quelatos, destinada a tratar trastornos inflamatorios y autoinmunes tales como trastornos alérgicos, artríticos y asmáticos.

Además la señora examinadora considera que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas de D1 consiste en que contiene el anticuerpo o fragmento que se une a GM-CSF en concentración de 20 mg/ml y contiene aminoácidos, sin que se evidencie un efecto técnico diferente al divulgado por D1 con la inclusión del anticuerpo a esa concentración y los aminoácidos referidos.

Por otra parte, la señora examinadora señala que el documento D2 enseña composiciones que contienen anticuerpos y uno o más vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, azúcares tales como sorbitol, tensoactivos no iónicos como polisorbato 80 y aminoácidos tales como histidina y glicina.

De este modo, la Examinadora establece que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los aminoácidos, tal como enseña D2, así como el anticuerpo GM-CSF a una concentración mayor que 20mg/mL, como sugiere D1, en la composición divulgada por D1 para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud, por lo que considera que la composición de la reivindicación 1 es obvia.

Con respecto a lo anterior, me permito aclarar que, si bien es cierto que D1 describe un anticuerpo monoclonal humano o fragmento del mismo que se une específicamente a GM-CSF de primate, neutralizándolo, dicho documento no describe las formulaciones específicas de los anticuerpos divulgados anti-GM-CSF novedosos definidos por sus secuencias CDR. En cambio, D1 proporciona una descripción general de una formulación que comprende, por ejemplo, solución salina como un modificador de tonicidad, un emulsificador, un buffer, etc.

En primera instancia, D1 no enseña que el anticuerpo GM-CSF específico ni su fragmento de unión se caractericen por las secuencias CDR reclamadas por la solicitud y mucho menos que se encuentren en una concentración de al menos alrededor de 50 mg/ml y menor que alrededor de 200 mg/ml.

Adicionalmente, en ninguna parte de D1 se menciona el uso de manitol, sorbitol y/o trehalosa como aplicables para modificar la tonicidad, y menos aún los rangos específicos de concentración como se encuentran definidos en la nueva reivindicación 1; por otro lado, la sacarosa sólo se menciona una vez en D1, la cual se utiliza en un contexto completamente diferente, describiendo el desempeño de una preparación periplasmática mediante shock osmótico utilizando sacarosa (ver Ejemplo 1 de D1).

Además, el buffer específico que se selecciona de un buffer de histidina, acetato y/o citrato y/o el surfactante específico que se selecciona de uno o más de polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámeros y combinaciones de los mismos, como se define en la nueva reivindicación 1, no son descritos como uno o unos componentes adicionales en la formulación de anticuerpo en D1, y mucho menos los rangos específicos de concentración como se definen en la nueva reivindicación 1.

Por otro lado, el documento D2 divulga composiciones que comprenden diferentes anticuerpos además de uno o más portadores, excipientes, surfactantes, etc. Sin embargo, dicho documento no hace mención o sugiere el uso de un anticuerpo anti-GM-

CSF, y menos aún el anticuerpo específico GM-CSF definido por las secuencias CDR en la nueva reivindicación 1.

Además, y a pesar que en D2 se divulgan algunas composiciones de anticuerpos altamente concentradas que comprenden componentes adicionales como buffer de histidina, sorbitol/sacarosa y o bien polisorbato 20 o 80 (ver pág. 209, columna derecha, y Tabla 1 en pág. 210 de D2), no se divulgan los rangos específicos de concentraciones para los componentes adicionales como se define en la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, la persona versada en la materia no encontraría ninguna sugerencia o incentivo en D2 para usar un anticuerpo GM-CSF, e incluso si llegara a considerarlo, no tendría motivación suficiente desde D2 para llegar a una composición como la reclamada por la presente solicitud.

Considerando todas las diferencias anteriormente enunciadas entre los documentos citados y la presente invención, la persona versada en la materia no consideraría dichos documentos para obtener la composición de la presente invención. En este sentido, e incluso si la persona versada en la materia considerara combinar las enseñanzas de D1 con las de D2, no arribaría a la formulación de la invención de acuerdo a la nueva reivindicación 1, en vista que dicha persona no encontraría ningún incentivo en D2 que sugiera que los componentes adicionales de las formulaciones definidas en D2 también pueden ser utilizados en una formulación de un anticuerpo GM-CSF, menos aún se le proporcionan los rangos específicos de concentraciones de dichos componentes adicionales.

No obstante a lo anterior, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por la examinadora, la composición reclamada por el nuevo capítulo reivindicatorio sí evidencia un efecto técnico sorpresivo que no puede ser inferido de los documentos citados. Es así como las formulaciones de anticuerpos GM-CSF específicos de la nueva reivindicación 1 que resultan de una combinación de un buffer que se selecciona de histidina, acetato y/o citrato en un rango de concentraciones de desde aproximadamente 20 mM a aproximadamente de 40 mM, con un modificador de tonicidad que se selecciona de manitol, sorbitol, sacarosa y/o trehalosa desde aproximadamente 3% hasta aproximadamente 7% (p/v), un surfactante que se selecciona de uno o más de polisorbato 20, polisorbato 80, poloxámeros y combinaciones desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% (p/v), son más estables en comparación con cualquier enseñanza de los documentos citados.

Formulaciones a modo de ejemplo de acuerdo a la nueva reivindicación 1 demostraron una estabilidad mejorada al ser sometidas a estrés de agitación y tensión de corte, en donde la adición de polisorbato 20 o polisorbato 80 0,01% (p/v) redujo la tasa de formación de partículas subvisibles, en comparación con la formulación sin polisorbato (Ejemplo 14: Figuras 3 a 6).

Adicionalmente, la estabilidad de congelamiento y descongelamiento de las formulaciones a modo de ejemplo se mantuvo durante hasta 10 ciclos de congelamiento y descongelamiento, y no demostró un aumento en la formación de partículas mayores en tamaño que 10 μm (Ejemplo 16, Figura 8: Sin aumento en partículas mayores en tamaño que 10 μm con polisorbato desde 0,01% a 0,1% en comparación con una formulación sin surfactante).

Asimismo, se confirmó que las formulaciones ejemplificadas mantuvieron estabilidad a largo plazo por hasta 6 meses a 5°C o 25°C (Ejemplo 19, Tabla 20: 98% a 99% de monómero según se determinó con SE-HPLC para formulaciones de anticuerpos de 80 o 150 mg/ml con una cantidad de surfactante de 0,02% o 0,04% a 25°C) (Ejemplo 19, Tabla 21: 96% a 98% de monómero según se determinó con SE-HPLC para formulaciones de anticuerpos de 80 o 150 mg / ml con una cantidad de surfactante de 0,02% o 0,04% a 25°C). Dicha estabilidad bajo condiciones de estrés o estabilidad a tan largo plazo no se han demostrado para las formulaciones del arte previo.

Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 proporciona formulaciones para anticuerpos específicos contra GM-CSF, en donde el anticuerpo es estable en altas concentraciones debido a una combinación de un buffer con un modificador de tonicidad y un surfactante en rangos específicos de concentración, para los cuales dicho efecto estabilizador no fue demostrado ni sugerido en ninguno de los documentos citados.

Por ende, si en primera instancia la persona versada en la materia no encontraría suficiente motivación para llegar a la composición tal como se reclama en la presente solicitud a partir de los documentos citados, mucho menos esperaría que a partir de las enseñanzas de dichos documentos se pueda obtener una formulación que le confiera una estabilidad mayor al anticuerpo o fragmento del mismo en cuestión.

Con base en lo anteriormente descrito, me permito concluir que la persona versada en la materia no usaría las enseñanzas de D1 y D2, 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 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.

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° 7888**.

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 formulación líquida 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 una formulación líquida que comprende un compuesto neutralizante de GM-CSF, que es 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 **11 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

notificacionespatentes@lloredacamacho.com