

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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 11 de septiembre de 2019 y a mi solicitud de plazo del 4 de diciembre de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **9869** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio.**

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por la Examinadora en el concepto técnico. Los cambios realizados se muestran a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** Toma como base la reivindicación 1 actualmente presentada donde se especifica que el anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF está restringido a un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo y se eliminan expresiones redundantes.
- **Nuevas reivindicaciones 2 a 8:** Corresponden a las reivindicaciones 3 a 9 actualmente presentadas.

La reivindicación 2 actualmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio. La numeración y la dependencia de las reivindicaciones fueron modificadas en concordancia.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a una formulación líquida que comprende un anticuerpo neutralizante y que cuenta con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

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 1 es redundante al repetir innecesariamente en el preámbulo la frase "...es un anticuerpo monoclonal o un fragmento funcional del mismo," se requiere redactarla con claridad."*

En relación a esta objeción, por favor note que la expresión *"un anticuerpo o fragmento funcional del mismo, en donde el anticuerpo o fragmento funcional del mismo"* fue eliminada de la nueva reivindicación 1, de manera que ahora ésta reclama específicamente *"un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento funcional del mismo que se une a GM-CSF que comprende (...)".*

Considerando lo anterior, solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 2 no es clara al pretender establecer la proporción de una característica técnica esencial de la reivindicación independiente 1, que ya está definida en ella, mediante cualquier cantidad inespecífica que resulte al realizar la medición de concentración de agregación crítica (CAC)."*

En relación a esta objeción, me permito señalar que la reivindicación 2 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, solicito amablemente dar por superada esta objeción.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito enfatizar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y supera por completo las objeciones 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. **NOVEDAD.**

La Examinadora objeta la novedad de la solicitud a la luz de las enseñanzas del documento **D4** "*Formulación líquida que comprende un anticuerpo inhibidor de GM-CSF*" (CO15063785).

En la opinión de la Examinadora, el documento **D4** divulgaría composiciones con todas las características técnicas de las composiciones reclamadas por la presente solicitud.

En este sentido, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión de la Examinadora pues la materia reclamada por la presente solicitud no ha sido divulgada previamente y por lo tanto cumple el requisito de novedad como lo demuestran los siguientes argumentos.

En primer lugar, me permito señalar que la diferencia entre la presente invención y el documento **D4** es el uso de un polisorbato, en particular polisorbato 80 que es reclamado en la presente solicitud en un rango de concentración específico para tal formulación de anticuerpo.

Así, me permito señalar que en la página 11, párrafo 42 de la memoria descriptiva de **D4** se divulga que:

*"En los productos biofarmacéuticos, la adición de surfactantes puede ser útil para reducir la degradación de proteína durante el almacenamiento. Los polisorbatos 20 y 80 (Tween 20 y Tween 80) son excipientes bien establecidos para este fin. Sin embargo, debido a que no hay efectos o hay efectos negativos en la estabilidad de los compuestos neutralizantes de GM-CSF, **la formulación líquida de la presente invención preferentemente no comprende ningún surfactante**" (énfasis agregado).*

Adicionalmente, en la página 12, párrafo 46 de la memoria descriptiva de **D4** se enfatiza nuevamente que:

*"Finalmente, en una realización preferida, la **formulación se encuentra libre de otros excipientes tales como los surfactantes**, aminoácidos adicionales y/o cloruro de sodio". (énfasis agregado).*

Por lo tanto, es evidente que el documento **D4** no divulga composiciones con absolutamente todas las características técnicas esenciales de las composiciones reclamadas por la presente solicitud.

Sumado a lo anterior, me permito señalar que el análisis realizado por la Examinadora elige elementos en **D4** que no están realmente combinados en una única realización en este documento.

Así, la Examinadora indica que el Ejemplo 7 describe una formulación que incluye 0,02% de Tween 80. Sin embargo, una cuidadosa lectura de **D4** revela que la formulación del Ejemplo 7 no es por sí misma anticipatoria. De hecho, el Ejemplo 7 confirma que los surfactantes fueron ensayados en el buffer de relevamiento de baja fuerza iónica (LISSB), pero no indica los contenidos de LISSB.

En consecuencia, es necesario dirigirse al Ejemplo 3 para observar que el LISSB es una solución de muy bajas concentraciones (glicina 2 mM, ácido cítrico 2 mM, HEPES 2 mM, MES 2 mM y Tris 2 mM). Así, es claro que la formulación del Ejemplo 7 no tiene el buffer de histidina en una concentración de 20 mM a 40 mM presente en las composiciones reclamadas.

Esto evidencia que **D4** no divulga las composiciones reclamadas y demuestra la sorprendentemente superioridad de la presente invención. En este sentido, me permito señalar que los inventores de **D4** ensayaron diversos componentes tales como buffers, agentes de tonicidad, y surfactantes esencialmente uno por vez y utilizando esta solución de LISSB mínima. Particularmente, en el Ejemplo 7, los inventores de **D4** ensayaron Tween 80 con esta solución LISSB mínima y encontraron que Tween 80 **no mejoró** la estabilidad del anticuerpo.

En completo contraste, los inventores de la presente invención encontraron que cuando Tween 80 está combinado con el buffer de histidina y el modificador de tonicidad tienen un impacto beneficioso sobre la estabilidad del anticuerpo.

Por lo tanto, los datos específicos en los ejemplos de **D4** demuestran y confirman que ciertos surfactantes no mejoran significativamente la estabilidad del anticuerpo (ver Ejemplo 7, el cual claramente muestra, que ni 0,05% de Tween 20 ni 0,02% de Tween 80 parecen tener un efecto positivo en mejorar la estabilidad del anticuerpo; o el Ejemplo 9).

En consecuencia, los resultados de los ejemplos de **D4** no llevarían a incluir Tween 20 o Tween 80 en la formulación del anticuerpo, caso totalmente opuesto a las composiciones de la presente solicitud.

Así, la presente invención divulga el uso de polisorbato 80 en una concentración particular para las composiciones reclamadas. En consecuencia, la nueva reivindicación 1 y cada una de las reivindicaciones dependientes de la misma son nuevas frente a **D4**.

Por tanto, esta solicitud que tiene como objeto una formulación líquida que comprende un anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF cumple el requisito de novedad a la luz del artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

5.1. **Argumentos de la Examinadora**

En relación a los argumentos brindados por el solicitante en respuesta al Oficio N° 1225, la Examinadora señala que los documentos **D1** "*Antibody neutralizers of human granulocyte macrophage colony stimulating factor*" (WO2006111353) y **D3** "*Stable liquid pharmaceutical formulation of IgG antibodies*" (US2003/0138417) si afectarían el requisito de nivel inventivo de la solicitud, pues permiten llegar a la materia tal como se reclama.

Con respecto al documento **D3**, la Examinadora señala que dicho documento menciona cómo preparar la formulación divulgada mediante de optimización de ciertos parámetros tales como pH o buffers.

Por otro lado, la Examinadora reitera que el documento **D1** sugiere incluir el anticuerpo reclamado en la presente solicitud en la composición de **D3** para llegar a la composición reclamada.

Con respecto a los argumentos presentados frente a la mención del documento **D2** en las objeciones del nivel inventivo, la Examinadora indica que el documento **D2** hace parte del conocimiento común de la persona normalmente versada en la materia en el desarrollo de formulaciones biotecnológicas con alto contenido de proteína.

En este sentido, la Examinadora señala que la optimización de una variable esta generalmente dentro de las habilidades de experimentación rutinaria. Por ende, considera pertinente la mención del documento **D2** en el análisis de nivel inventivo, junto con los documentos **D1** y **D3**, para llegar a la materia reclamada.

Finalmente, la Examinadora asegura que no se realizó un análisis ex-pos-facto, pues los documentos referidos tienen fecha de publicación anterior a la fecha prioridad de la solicitud y son del mismo campo técnico.

5.2. Argumentos del solicitante

En primer lugar, me permito manifestar que la materia reclamada por la presente solicitud no es obvia frente a los documentos referidos por la señora Examinadora, toda vez que los mismos no anticipan o sugieren a las composiciones reivindicadas en la presente solicitud, como lo evidencian los argumentos que me permito exponer a continuación.

Así, me permito señalar que la persona versada en la materia a partir del documento **D3** difícilmente habría elegido HAIL-12, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-12; y HuEP5C7, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-L selectina; o Flintozumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-gamma interferón como un anticuerpo para la formulación como mencionada en **D3** (la cual no contiene sorbitol).

Particularmente, la única referencia de "GM-CSF" está en una lista de antígenos de ejemplo como se observa a continuación:

*"Antígenos de ejemplo incluyen moléculas tales como renina; una hormona de crecimiento, que incluye hormona de crecimiento humana y hormona de crecimiento bovina; factor de liberación de hormona de crecimiento; hormona paratiroidea; hormona de estimulación paratiroidea; lipoproteínas; alfa-1-antitripsina; cadena-A de insulina; cadena-B d insulina; pro insulina; hormona folículo estimulante; calcitonina; hormona luteinizante; glucagon; factores de coagulación tales como factor 20 VIHc, factor IX, factor tisular; [...], eritropoyetina, factores osteoinductivos; inmunotoxinas; una proteína morfogenética de hueso (BMP); un interferón tales como interferón α , β , y γ ; factores estimuladores de colonias (CSFs), por ejemplo, M-CSF, **GM-CSF**, y g-CSF; interleuquinas (ILs), por ejemplo, IL-1 a IL-12; receptores de interleuquinas IL-1 a IL-12; selectinas tales como selectina L, E, y P; superóxido dismutasa; receptores de células T; proteínas de superficie de membrana, factor de aceleración del deterioro; antígeno viral tal como por ejemplo, una porción de la cubierta del AIDS; proteínas de transporte; receptores de alojamiento; adresinas; proteínas reguladoras; integrinas tales como CD1 Ia, CD1 Ib, CD1 Ic, CD18; una ICAM, VLA-4 y VC AM; un antígeno asociado a tumor tal como receptor HER2, HER3, o HER4; y fragmentos de cualquiera de los polipéptidos anteriormente listados". (Página 3, documento D3)*

Así, es evidente que este listado del arte previo no califica como una divulgación particular para un anticuerpo GM-CSF que es utilizado en la formulación de **D3**.

En consecuencia, al no tener un claro incentivo en **D3** para llegar a las composiciones reclamadas en la presente solicitud, la persona versada en la materia tampoco habría combinado **D3** con **D1** que comprende anticuerpos GM-CSF.

Así mismo, me permito señalar que, el documento **D2**, que se refiere al conocimiento general para la aplicación de sorbitol, no es relevante para el análisis de la patentabilidad de la presente solicitud. Incluso si la persona experta hubiera reconocido **D2** con la enseñanza de sorbitol como excipiente de tonicidad, la persona experta aún no habría combinado **D3** con **D1** en base al incentivo faltante respecto de la aplicación de un anticuerpo GM-CSF en **D3** como se mencionó anteriormente.

Con respecto a **D2**, me permito señalar que éste no describe una formulación de anticuerpo GM-CSF, aún menos el anticuerpo GM-CSF específico definido por sus secuencias de CDR. Adicionalmente, me permito señalar que, en la página 209, columna derecha, tercer párrafo de **D2** se menciona que:

"El cloruro de sodio a menudo se utiliza a concentraciones de proteína más bajas, pero también se utilizan excipientes de tonicidad alternativos, como la glicina, el manitol y el sorbitol. (...)"

En consecuencia, la persona experta podría haber elegido en primer lugar cloruro de sodio y luego glicina o manitol como modificador de tonicidad, en lugar de sorbitol.

Por lo tanto, aún si la persona versada en la materia hubiese combinado **D3** con **D1**, no habría llegado a la presente invención, ya que **D1** no menciona sorbitol como modificador de tonicidad, histidina como un buffer y polisorbato 80 como surfactante, ni las concentraciones específicas de sorbitol como se reivindican.

Con respecto a esta argumentación, la cual ya se ha expuesto en la respuesta previa al Oficio N° 1225, la Examinadora ha argumentado que **D1** sugiere incluir el anticuerpo específico reivindicado en una composición de **D3**. Respecto al mismo, me permito señalar que dicho argumento es difícil de interpretar sin una clara justificación.

De hecho, **D1** no enseña el anticuerpo GM-CSF específico o un 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 consecuencia y aún si la persona experta hubiera combinado **D3** con **D1**, independientemente de que en **D1** ni siquiera se divulgan las concentraciones reivindicadas del anticuerpo, la persona experta no habría considerado el conocimiento común general de

D2 para una formulación de GM-CSF, ya que **D2** claramente no divulga tal composición que comprende un anticuerpo GM-CSF.

Así, se demuestra que la Examinadora no solo se refiere a **D1** y arbitrariamente escoge los elementos faltantes de **D3** sino que también hace referencia a **D2** para elegir elementos específicos de las reivindicaciones de la presente solicitud.

De hecho, me permito respetuosamente señalar que el análisis que realiza la Examinadora al combinar dichos documentos es considerado un "*análisis ex-pos-facto*" toda vez que parte del conocimiento de la materia que constituye la invención, para seleccionar enseñanzas contenidas en los documentos referenciados sin intentar visualizar el estado global del arte que confronta la persona versada en la materia antes de la contribución del Solicitante.

Con base en lo anterior, y a pesar de que la Examinadora considere que los documentos D1, D2 y D3 proporcionan enseñanzas suficientes para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dichos documentos no enseñan, sugieren o anticipan una formulación líquida que comprende un anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF con todas sus características técnicas esenciales de acuerdo con lo reclamado capítulo reivindicatorio modificado.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos referidos por la señora Examinadora, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

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 anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF, que está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que una formulación líquida que comprende un anticuerpo neutralizante anti-GM-CSF, que es objeto de la solicitud en estudio, cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **110 y 111** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **8 reivindicaciones**.

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