

P-2018/16547

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0002239**

Solicitud de patente a nombre de **OMEROS CORPORATION**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad OMEROS CORPORATION, domiciliadas en Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **7418** notificado electrónicamente el 24 de junio de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicite prórroga de 30 días el 2 de septiembre de 2020, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por doce (12) reivindicaciones que reemplaza completamente el presentado anteriormente.

Se han modificado las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12 y 15. Las reclamaciones 4, 13 y 14 han sido canceladas.

Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1. La reivindicación 1 ha sido modificada para recitar:

Una formulación farmacéutica estable adecuada para la administración parenteral a un sujeto mamífero, que comprende:

(a) una solución acuosa que comprende un sistema de tampón con un pH de 5,0 a 7,0, en donde el sistema de tampón comprende al menos un agente

tampón del grupo que consiste de citrato a una concentración de 10 mM a 50 mM o histidina a una concentración de 10 mM a 50 mM;

(b) un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a MASP-2 humana a una concentración de 100 mg/mL a 225 mg/mL, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3;

(c) arginine a una concentration de 200 mM a 300 mM; y

(d) un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en un polisorbato o un poloxámero a una concentración de 0,01% (p/v) a 0,1% (p/v); en donde la formulación tiene una viscosidad de entre 2 y 50 centipoises (cP) cuando se mide a 25 °C con una tasa de cizallamiento en el rango de 100.000 a 250.000 1/seg, y donde la formulación es estable cuando se almacena entre 2°C y 8°C durante al menos seis meses.

El soporte para esta modificación se encuentra en la antigua reivindicación 4, ahora cancelada.

1.2. Las reivindicaciones dependientes 2, 3, 5, 6, 7, 9 y 11 se han modificado para que sean coherentes con la reivindicación 1 en su forma modificada.

1.3. La antigua reivindicación 12 se ha modificado para eliminar el término "aproximadamente". No se ha introducido ningún asunto nuevo.

1.4. La antigua reivindicación 15 se ha modificado para reclamar un kit-de-partes.

1.5. En vista de los cambios previos, la numeración de las reivindicaciones, así como sus dependencias se han adecuado.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas por reivindicaciones adicionales

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo

capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado. Este pliego es en esencia es el mismo objeto, pero restringido y definido con mayor claridad.

3. Pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio

De conformidad con la Resolución 59669 del 25 de septiembre de 2020, cuando en respuesta al requerimiento de examen de patentabilidad el solicitante modifique el capítulo de reivindicación o el capítulo descriptivo, se deberá abonar la tasa correspondiente a dicha modificación. Se anexa el comprobante de pago respectivo.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico. En cuanto a las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

4.1. *Las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 6, 7, 11 y 12 no son concisas cuando emplean el término: "aproximadamente", el cual es ambiguo e impreciso y no permite delimitar adecuadamente la composición de interés*

Las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7, 11 y 12 se han modificado para eliminar el término "aproximadamente". La reclamación 4 ha sido cancelada.

4.2. *La reivindicación 1 no es concisa, ya que no se señala las proporciones o cantidades de cada uno de los agentes que hacen parte de dicha formulación*

La reivindicación 1 se ha modificado para incluir las cantidades de cada reactivo y para reemplazar la frase "un agente modificador de la tonicidad" por la frase "arginina en una concentración de 200 mM a 300 mM". según lo propuesto por el examinador.

4.3. *Las reivindicaciones 1, 2, 7 y 12 no son claras, ya que se establecen unos datos de viscosidad, pero se desconoce la técnica con la que se llega a dichos resultados.*

Con el fin de aclarar la invención reivindicada, las reivindicaciones 1, 2, 7 y 12 se han modificado para decir "en el que la formulación tiene una viscosidad de entre 2 y 50 centipoises (cP) cuando se mide a 25 ° C con una velocidad de cizallamiento en el rango de 100.000 a 250.000 1 / seg".

4.4. *La anterior objeción aplica para la reivindicación por recitar "la fuerza de deslizamiento de inyección de la formulación. "*

A fin de superar la objeción, la sub-parte (f) de la reivindicación 2 ha sido cancelada.

4.5. *La reivindicación 4 no es clara, ya que al parecer presenta algunos errores de digitación cuando señala los términos: "gruypo" y "negativamentetal"*

Se han corregido los errores tipográficos señalados por el examinador.

4.6. *La estructura de las reivindicaciones 13 y 14 no permiten identificar con claridad el objeto a proteger y las características que lo definen.*

Las reivindicaciones 13 y 14 han sido canceladas, obviando así este motivo de rechazo.

4.7. *La reivindicación 15 no es clara porque no se comprende si como se encuentran reclamadas se está refiriendo el solicitante a un kit de partes o no, ya que dicho "kit" resulta impreciso al no señalar las características técnicas esenciales del mis*

La Reivindicación 15 ha sido modificada para recitar un kit-de-partes que comprende (a) un recipiente precargado que comprende la formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo MASP-2 de la Reivindicación 1 o 12 e instrucciones para el uso de la formulación, como en la que el recipiente precargado se selecciona del grupo que consta de: una jeringa, un inyector de pluma, un vial sellado, un autoinyector y un dispositivo de bomba, y opcionalmente en el que el kit comprende además (b) al menos un dispositivo de inyección adecuado para administrar la formulación en el vial sellado a un sujeto humano.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

5. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del pliego reivindicatorio en vista de los documentos D1 (US2012/282263) y D2 (US2014/341885).

En este sentido, me permito señalar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando las anteriores definiciones, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es tanto novedosa como inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

En primera medida, se llama la atención que las reivindicaciones independientes 1 y 12 así:

1. *Una formulación farmacéutica estable adecuada para la administración parenteral a un sujeto mamífero, que comprende:*

(a) *una solución acuosa que comprende un sistema de tampón con un pH de 5,0 a 7,0, en donde el sistema de tampón comprende al menos un agente tampón del grupo que consiste de citrato a una concentración de 10 mM a 50 mM o histidina a una concentración de 10 mM a 50 mM;*

(b) *un anticuerpo monoclonal o fragmento del mismo que se une específicamente a MASP-2 humana a una concentración de 100 mg/mL a 225 mg/mL, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo comprende*
(i) *una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de*

aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 y (ii) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3;

(c) arginine a una concentration de 200 mM a 300 mM; y

(d) un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en un polisorbato o un poloxámero a una concentración de 0,01% (p/v) a 0,1% (p/v);

en donde la formulación tiene una viscosidad de entre 2 y 50 centipoises (cP) cuando se mide a 25 °C con una tasa de cizallamiento en el rango de 100.000 a 250.000 1/seg, y donde la formulación es estable cuando se almacena entre 2°C y 8°C durante al menos seis meses.

12. *Un kit-de-partes que comprende:*

(a) un recipiente precargado que comprende la formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo MASP-2 de cualquiera de las reivindicaciones 1 u 11 e instrucciones para el uso de la formulación, en que el recipiente precargado se selecciona del grupo que consta de una jeringa, un inyector tipo pluma, un vial sellado, un autoinyector y un dispositivo de bomba; y

(b) al menos un dispositivo de inyección adecuado para administrar la formulación en el vial sellado a un sujeto humano.

Como se describe en la presente solicitud, la invención reivindicada se basa, en parte, en la sorprendente descubrimiento de que la adición de arginina a un nivel hipertónico de aproximadamente 200 mM a 300 mM, redujo la viscosidad de una alta concentración de anticuerpo monoclonal MASP-2 OMS646 (de 100 mg/mL a 250 mg/mL) a una viscosidad baja (menos de 25 cP), lo que permite la administración de tales formulaciones por inyección subcutánea a través de agujas de pequeño calibre al típicamente utilizado para tales inyecciones.

Como se indica en la descripción de la presente solicitud en el segundo párrafo de la página 65: "Es importante tener en cuenta que a una concentración dada (es decir, 125 mg/ml), la viscosidad varía dramáticamente en función de la formulación. La viscosidad se mantiene idealmente por debajo de ~25 cP para garantizar un producto terapéutico subcutáneo con jeringa realista. En algunas realizaciones de la formulación de OMS646, la viscosidad se mantiene por debajo de aproximadamente 20 cP para permitir el suministro del producto terapéutico con un dispositivo de inyección, y también para permitir varios tipos de bioprocesamiento, como la filtración de flujo tangencial".

Como se describe en el Ejemplo 2, en los estudios de pre-formulación se observa que los datos de viscosidad de OMS646 en los estudios de pre-formulación para todas las formulaciones iniciales fue > 70 cP (Tabla 3 de la descripción). Como se indica en la especificación "La FIGURA 3 ilustra gráficamente los resultados del análisis de viscosidad de un rango de concentraciones de OMS646 en varias formulaciones, medidas a pH 5.0 y pH 6.0". Como se muestra en la FIGURA3, cuando se grafica contra la concentración de proteína, se observó un aumento exponencial de la viscosidad sobre las formulaciones, con la viscosidad más alta registrada para citrato/arginina/glutamato pH 5.0 (161,1 cP para una solución de 196,6 mg/ml).

En contraste con los resultados mostrados en los estudios de pre-formulación descritos en el Ejemplo 2 donde todas formulaciones eran > 70 cP, como se describe en el Ejemplo 3, dos formulaciones representativas de la invención reivindicada actualmente (es decir, 185 mg/ml OMS646, citrato 20 mM, arginina 200 mM, PS-80 (0,01%); y 185 mg/mL OMS646, histidina 20 mM, arginina 200 mM, PS-80 (0.01%)) tenían viscosidades de 16,1 cP y 15,9 cP, respectivamente. Consulte la TABLA 8 en la página 80.

Además, en este sentido, como se describe en la descripción de la presente solicitud "se observó inesperadamente que la hipertonidad conducía a una viscosidad reducida de la muestra, la cual se logró, por ejemplo, con aumentos moderados en la concentración de arginina. Como se describe en el Ejemplo 2, se observó inesperadamente que se lograron bajas viscosidades (por ejemplo, menos de 25 cP) con las formulaciones de anticuerpos inhibidores de MASP-2 de citrato/ arginina e histidina/arginina de alta concentración que comprenden una concentración de arginina de 200 mM o mayor en ausencia de CaCl₂. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la formulación comprende arginina (por ejemplo, arginina HCL) a un nivel hipertónico de aproximadamente 200 mM a aproximadamente 300 mM." (página 25, líneas 9 a 18),

Como se describe con más detalle en la Especificación instantánea en la página 28, línea 30 a la página 29 línea 8: "Como se ejemplifica en el Ejemplo 3, las formulaciones del anticuerpo inhibidor de MASP-2 de alta concentración y baja viscosidad (por ejemplo, OMS646) de la presente información tienen una jeringabilidad e inyectabilidad sorprendentemente buenas. Las formulaciones de anticuerpos inhibidores de MASP-2 de alta concentración y baja viscosidad, como se describen en el presente documento, permiten la administración de dichas formulaciones mediante inyección intramuscular o subcutánea a través de agujas de pequeño calibre que se utilizan normalmente para dichas inyecciones, por ejemplo, agujas 27G (1,25"), 27G de pared delgada, 25G de pared delgada (1") o 25G (1"). En algunos casos, la baja viscosidad de las formulaciones de anticuerpos inhibidores de MASP-2, como se describen en el presente documento, permiten la administración de un volumen inyectado tolerable (por ejemplo, 1-3 cc) mientras se administra una cantidad efectiva del anticuerpo inhibidor de MASP-2 en una inyección única a un solo lugar de inyección".

Como se describe con más detalle en el Ejemplo 3, la adición de PS-80 (0.01%) provocó una inesperada mejora de la jeringa. Como se describe en el Ejemplo 3, página 81, líneas 3-10 "Como se describió anteriormente, con respecto a la jeringabilidad para la administración a un humano, generalmente no se quiere exceder una fuerza de 25N. Como se muestra anteriormente en la TABLA 9, todas las tres formulaciones candidatas de alta concentración de OMS646 tienen una jeringabilidad aceptable (es decir, una fuerza que no excede de 25N) cuando se inyectan a través de una jeringa de pared delgada de 25GA o 25GA. La formulación # 2 también tiene una jeringabilidad aceptable cuando se inyecta a través de una aguja 27G. La adición de PS-80 0.01% causó una mejora inesperada en la jeringabilidad".(énfasis añadido). Además, como se describe con más detalle en la Especificación en la página 17, líneas 8-13:" Otra ventaja significativa de las formulaciones de la presente información es que las formulaciones de alta concentración y baja viscosidad del anticuerpo inhibidor de MASP-2 (es decir, ≥ 100 mg/mL a 200 mg/mL) son estables cuando se almacenan a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante al menos 30 días, hasta al menos 9 meses, o hasta al menos 12 meses o más, como se describe en los estudios de estabilidad de los Ejemplos 2 y 4."

Se resalta que el examinador reconoce que las características de las formulaciones reivindicadas difieren de las de las formulaciones líquidas de anticuerpos inhibidores descritos en D1. Además, D1 no proporciona ninguna descripción relativa a una formulación mejorada, según se reivindica. Como se describe en la presente solicitud y se resume anteriormente, la invención reivindicada se basa, en parte, en resultados inesperados que son específicos para formulaciones que contienen altas

concentraciones del anticuerpo MASP-2 OMS646 y no se pueden predecir con base a formulaciones que comprenden anticuerpos completamente no relacionados, tales como los descritos en D2, como se describe más adelante.

D2 es completamente silencioso con respecto a MASP-2 y no enseña ni sugiere remotamente una alta formulación de baja viscosidad que comprende MASP-2 anticuerpo OMS646 (que comprende la SECID NO: 2 y SEQ ID NO: 3). Más bien, D2 enseña una formulación para un anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ que tiene una secuencia de aminoácidos completamente diferente a la del anticuerpo MASP-2 mencionado en el presente reivindicación.

Además, no hay ninguna motivación para mirar las enseñanzas de D2 para llegar a la invención reivindicada. Por ejemplo, como se indica en D2, párrafo [0003] "Debido a que las proteínas son más grandes y complejas que los medicamentos orgánicos e inorgánicos tradicionales (es decir, que poseen múltiples grupos funcionales además de estructuras tridimensionales complejas), la formulación de tales proteínas plantea especiales problemas. Para que una proteína permanezca biológicamente activa, una formulación debe preservar la integridad conformacional de al menos una secuencia central de los aminoácidos de la proteína, mientras que al mismo tiempo proteja los múltiples grupos funcionales de la proteína de la degradación. Las proteínas pueden sufrir una falta de estabilidad, y los anticuerpos monoclonales y policlonales en particular pueden ser relativamente inestables (véase, por ejemplo, Wang et al., J Pharm Sci 96: 1-26 (2007)). Hay una gran cantidad de opciones de formulaciones disponibles, y ningún enfoque o sistema es adecuado para todas las proteínas. Varios factores para considerar se han informado (ver, por ejemplo, Wang et al.) ". (énfasis añadido).

Como se señaló anteriormente, el examinador reconoce que las características de las formulaciones reivindicadas difieren de las formulaciones líquidas de anticuerpos inhibidores descritos en D1. Además, D1 no proporciona cualquier descripción con respecto a una formulación mejorada, como se reivindica. Como se describió anteriormente, la especificación describe resultados inesperados que son específicos de formulaciones que contienen altas concentraciones del anticuerpo MASP-2 OMS646 y no se pudo predecir basándose en formulaciones que comprenden anticuerpos completamente no relacionados, como los descritos en D2. Por lo tanto, se demuestra que la invención reivindicada, en su forma enmendada, es nueva e inventiva sobre las referencias citadas.

Es decir, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

6. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por doce (12) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de las modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0002239

Recibo: 20-87438

Fecha: 29/10/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 460218

CUS: 784353084

Patente PCT

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA PARENTERAL, QUE COMPRENDE UNA SOLUCIÓN ACUOSA QUE COMPRENDE UN SISTEMA DE TAMPÓN DE HISTIDINA O CITRATO, UN ANTICUERPO MONOCLONAL O FRAGMENTO DEL MISMO QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A MASP-2 HUMANA Y UN AGENTE MODIFICADOR DE LA TONIC

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000