

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0001960

Asunto: Solicitud de patente para: FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-C5 DE ALTA CONCENTRACIÓN

Solicitante: ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

Fecha de solicitud: 24 de febrero de 2020

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **16878** notificado el 29 de octubre de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **20** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se ha incorporado la materia de la antigua reivindicación 2 en la actual reivindicación 1;
 - se ha trasladado a las actuales reivindicaciones 1 y 20 de la antigua reivindicación 8 la expresión *“una región constante de la cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 13”*;
 - se ha eliminado de la actual reivindicación 9 el término *“ALXN1210”*;
 - se ha sustituido en la actual reivindicación 20 laS SEQ ID NO: 23 y 19 por 19 y 18, respectivamente, esta modificación encuentra soporte en la antigua reivindicación 1;
- y

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650

MEDELLÍN, COLOMBIA - Teléfono: (57) 313 7601050

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA CLARIDAD, CONCISIÓN Y SOPORTE DE LAS REIVINDICACIONES

- La Examinadora ha considerado que *“el capítulo reivindicatorio no es conciso, toda vez que las reivindicaciones 1 y 2 son independientes, pero las reivindicaciones dependientes 3, 4 y 5 mencionan características que confieren la misma materia a las reivindicaciones independientes. Se sugiere eliminar la reivindicación 2.”* La antigua reivindicación 2 ha sido incorporada en la actual reivindicación 1. Así, el actual Capítulo reivindicatorio comprende sólo una (1) reivindicación de producto independiente. De esta manera, se considera que esta objeción es superada.
- En la opinión de la Examinadora, la antigua *“reivindicación 1 no es clara porque no menciona todas las características técnicas esenciales de la invención reclamada. Se sugiere incluir la SEQ ID NO que comprende la región constante de cadena pesada del anticuerpo, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.”* Se incluyó la SEQ ID NO que comprende la región constante de cadena pesada del anticuerpo, como lo sugirió la Examinadora. Así, se entiende que esta objeción es superada.
- La Examinadora afirma que la antigua *“reivindicación 5 no es clara porque menciona «el anticuerpo anti-C5 está a una 5 concentración de 100 mg/ml.»*, pero el número 5 antes de la palabra concentración no es correcto. Se sugiere eliminar el número 5 en la reivindicación.” Este error de digitación fue eliminado. De manera que, esta objeción es entendida como superada.
- Para la Examinadora, *“la reivindicación 10 no es clara ni concisa porque identifica el anticuerpo anti-C5 como “ALXN1210”, pero esta es una designación arbitraria, además, las características técnicas esenciales del anticuerpo ravulizumab ya están divulgadas en la reivindicación 9. Se sugiere eliminar la reivindicación 10”*. El término “ALXN1210” fue eliminado. Por lo tanto, esta objeción se da por superada.

- En la opinión de la Examinadora, las antiguas *“reivindicaciones 14 a 20 no son claras porque se refieren a un resultado a alcanzar y no definen al producto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Además, mencionan las expresiones “al menos” y “menos del”, las cuales son imprecisas y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las características técnicas esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto y sustituir las expresiones imprecisas por términos o expresiones precisas, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.”*

Asimismo, la Examinadora asegura que las antiguas *“reivindicaciones 21 y 22 no son claras porque mencionan la expresión «no más de», la cual es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituir la expresión imprecisa por un término o expresión precisa, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.”*

En respuesta deseo señalar que, para la presente invención no es posible eliminar los términos *“al menos”, “menos del” y “no más de”,* pues hacer esto modifica el propósito de la presente invención al quedarse indicando que la materia reivindicada requeriría algún nivel particular de agregado. Sin embargo, en la presente invención, no se desean agregados. De manera similar, la eliminación de la frase *“al menos”* en las actuales reivindicaciones 13-14 y 18-19 (antiguas 14-15 y 19-20) daría lugar a limitaciones indebidamente estrechas.

Adicionalmente, deseo señalar los términos *“al menos”, “menos del” y “no más de”* son claros para la persona versada en la materia, porque se refieren al mínimo de requisitos necesarios para llevar a cabo la presente invención.

Más allá de esto, deseo señalar que los resultados a alcanzar en las reivindicaciones son permitidos por la normatividad colombiana en patentes vigente. Así, la Guía Colombiana para Examen de Solicitudes de Patente expresa que *“el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”*¹.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.8, párrafo 2.

Así, los resultados a alcanzar en las actuales reivindicaciones satisfacen los requisitos de la normatividad colombiana en patentes, pues se encuentran acompañando las características técnicas que de las reivindicaciones de las cuales dependen.

- Respecto a la objeción en que *“la reivindicación 21 no es clara y carece de sustento porque menciona «(...) un anticuerpo anti-C5 que comprende una CDR1 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 23, una CDR2 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 19 (...)»; pero la SEQ ID NO: 23 no está contenida en el capítulo descriptivo ni en el listado de secuencias presentado y, la SEQ ID NO: 19 corresponde a una «secuencia de aminoácidos de CDR1 de la cadena pesada de eculizumab en la que la tirosina en la posición 2 (con relación a la SEQ ID NO: 1) se sustituye con histidina» (pág. 126, Capítulo descriptivo). Se sugiere limitar y caracterizar la materia reclamada según lo divulgado en el capítulo descriptivo.”*

Deseo señalar que, en la actual reivindicación 20 (antigua reivindicación 21), las las SEQ ID NO: 23 y 19 fueron corregidas por las SEQ ID NO: 19 y 18, respectivamente, tal y como se encuentra soportado en el Capítulo descriptivo de la presente solicitud. Así, considero respetuosamente que esta objeción es superada.

Con base los puntos anteriores, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO A LOS DIBUJOS

En respuesta a la objeción en que *“en la figura 4 no se distingue el comportamiento de cada variable de la gráfica. Se sugiere presentar la información donde sea evidente el comportamiento de cada una de las variables representadas en la gráfica”*, quisiera señalar que los dibujos respectivos ajustados al requerimiento son anexo a este memorial como Figuras con resolución mejorada.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

La Examinadora determinó los siguientes documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente solicitud:

D1, que es referido al documento US20120230982 titulado *“High concentration antibody”* y publicado el 13 de septiembre de 2012, divulga formulaciones líquidas estables de anticuerpos anti-C5 altamente concentradas y los métodos tanto para la producción como para el uso de dichas formulaciones. La formulación puede ser de eculizumab y presenta la capacidad de mantener la estabilidad física y funcional del anticuerpo durante un tiempo considerable (hasta 2 años) cuando se almacena a 2-8 °C. Tales formulaciones también minimizan la agregación, fragmentación o degradación del anticuerpo anti-C5 (Párr. [0019]).

D2, que es referido al documento EP1610820 titulado *“High concentration antibody and protein formulations”* y publicado el 4 de enero de 2006, divulga formulaciones de proteínas y anticuerpos altamente concentrados con viscosidad reducida, las cuales son estables, relativamente isotónicas y de baja turbidez. Estas formulaciones son particularmente adecuadas para la administración subcutánea. Así mismo, el documento describe los excipientes que contienen tales formulaciones y el método para producir el anticuerpo y usar las formulaciones en el tratamiento de ciertas enfermedades (Párrs. [0008 – 0014]).

V. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

La Examinadora afirma que la presente invención, tal como se define en las antiguas reivindicaciones 1 a 22, carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora al Capítulo Reivindicatorio modificado en el que la actual Reivindicación 1 se refiere a:

“Una solución acuosa estable que comprende:

- (a) un anticuerpo anti-C5 a una concentración de 100 mg/mL, 50 mM de tampón fosfato, 5 % de sacarosa y 25 mM de arginina; o*

(b) *un anticuerpo anti-C5, 50 mM de tampón fosfato, 5 % de sacarosa, 0.05 % de Polisorbato 80; y 25 mM de arginina;*
en donde el anticuerpo anti-C5 comprende una CDR1 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 19, una CDR2 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 18, una CDR3 de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 3, una CDR1 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 4, una CDR2 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 5, una CDR3 de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 6; y una región constante de la cadena pesada representada en la SEQ ID NO: 13.”

Por otro lado, no es discutible que D1 enseña soluciones acuosas estables que comprenden una alta concentración de un anticuerpo que se une al componente C5 del complemento humano y métodos para preparar las soluciones (resumen). Sin embargo, este documento no describe ninguna composición que comprenda el anticuerpo anti-C5 con una cadena pesada CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 19, una cadena pesada CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 18, una cadena pesada CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 3, una cadena ligera CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 4, una cadena ligera CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 5 , una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos representada en SEQ ID NO: 6, y una región constante de cadena pesada representada en SEQ ID NO: 13, como requiere la presente invención.

Particularmente, ninguna de las composiciones en D1 comprende 50 mM de tampón de fosfato, 5% de sacarosa y 25 mM arginina; la arginina ni siquiera se menciona en D1.

Adicionalmente, aunque D1 se refiere a fosfato 20 mM (Ejemplo 1), sacarosa (párrafo [0105]), tampón polisorbato 20 u 80 a una concentración entre 0.001-0.02% (párrafo [0027]), este documento no manifiesta la necesidad de obtener una composición que

comprenda los ingredientes recitados en la actual reivindicación 1 o una sugerencia para resolver este problema obteniendo con éxito alguna composición.

Dado que D1 no sugiere una composición que comprenda tanto el anticuerpo reivindicado como la arginina, la persona versada en la materia permanecería “ciego” acerca de esta posibilidad a la luz de D1. En consecuencia, la probabilidad de intentar saber o inquerer involucrarse en la obtención de una composición que contenga estas características sería cero basándose en D1. Más aún, la persona versada en la materia no encontraría ninguna razón en D1 para complementar las enseñanzas de este documento con el conocimiento proporcionado en D2, pues D2 ni siquiera enseña algún anticuerpo anti-C5.

D2 describe formulaciones de proteína y anticuerpo altamente concentradas con viscosidad reducida que son estables, relativamente isotónicas y de baja turbidez (resumen). Particularmente, este documento desarrolla formulaciones para un anticuerpo anti-IgE (Ejemplo 1). Sin embargo, D2 ni siquiera Propone o resuelve el problema técnico de obtener una solución acuosa del anticuerpo recitado en la actual reivindicación 1.

En consecuencia, en lugar de guiar hacia la obtención de una composición que comprenda el anticuerpo y los ingredientes recitados en la reivindicación 1, la persona versada en la materia no tendría una opción diferente al guiarse de D2 que obtener una composición con otro anticuerpo que no sea el anticuerpo de la presente solicitud, pues D2 no proporciona ninguna divulgación que se refiera a la intención de obtener una composición que no comprenda un anticuerpo anti-IgE. Por lo tanto, la persona versada en la materia no encontraría en las enseñanzas de D1 o D2 ninguna expectativa de obtener la solución acuosa reivindicada de la presente solicitud.

En este sentido, quisiera añadir que, de acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **posible de obtener**, pues esto haría que todas las invenciones fueran consideradas como obvias. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad, sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en la técnica y lo enseñado en el arte previo. Por lo tanto, llegar a la solución acuosa de las actuales reivindicaciones 1 a 19, así como a l método de las

reivindicaciones 20 y 21, a la luz de D1 y D2, aún implicaría un esfuerzo inventivo para la persona versada en la materia.

Quisiera también señalar respetuosamente que el primer examen de patentabilidad ocurre con análisis del nivel inventivo hecho en “*retrospectiva*”, pues deliberadamente se toma la arginina de D2 y se ubica en las composiciones de D1 para obtener artificialmente la composición reivindicada, pero se no expone la motivación real que tendría la persona versada en la materia para realizar dicha modificación, ya que no hay resultados en D1 ni en D2 respecto del efecto de la hipotética composición resultante.

Más allá de esto, deseo resaltar que el efecto técnico demostrado por la presente invención no es derivable ni predecible a la luz del D1 y D2. En particular, el principal efecto técnico logrado por la composición reivindicada es mantener durante dos años el anticuerpo anti-C5 ravulizumab en una forma altamente concentrada sin productos detectables de fragmentación o degradación del anticuerpo (página 2, líneas 7 a 23; y la sección de Ejemplos).

La solución acuosa y el método de las actuales reivindicaciones no son una selección obvia ya que es debido a la selección específica de los ingredientes que la presente solicitud es sorprendentemente estable. Este efecto relacionado con los ingredientes y sus cantidades no podría haber sido previsto por la persona versada en la materia a la luz de D1 y D2. La presente invención incluso satisface la normatividad colombiana en patentes, que establece, en la guía colombiana para el examen de patentes, que una selección no es obvia y por lo tanto es inventiva cuando:

“La invención consiste en la selección de ciertos compuestos químicos o composiciones (incluyendo combinaciones) a partir de un amplio campo, donde estos compuestos o composiciones tienen ventajas inesperadas.” (página 140, párrafo 4)

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, pido amablemente un segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **20** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.
3. Figuras ajustadas con mejor resolución.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-15212-0841-0011-4

KAM\KAM\ID-308841\WPC15212

No. M-2022-308841\KAM