

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0011021

Asunto: Solicitud de patente para: FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA
ESTABLE QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1, TAPÓN DE
HISTIDINA, POLISORBATO, SACAROSA Y PROLINA.

Solicitante: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Fecha de solicitud: 04 de octubre de 2019

RESPUESTA AL SEGUNDO 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 **2284** notificado el 24 de febrero de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **47** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se ha eliminado la antigua reivindicación 41;
- se han modificado las actuales reivindicaciones 21, 24, 27, 30 y 41 a 47 para mejorar su claridad y/o corregir las dependencias. Esta modificación encuentra soporte en el Capítulo descriptivo, por ejemplo, en el último párrafo de la página 6 y en el primer párrafo de la página 7; y
- 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 AL TÍTULO

Quien examina ha considerado que el título de la presente invención no se relaciona con el objeto de la solicitud. Teniendo en cuenta las amables sugerencias de quien examina, el título de la invención ha sido modificado de tal forma que ahora se lee:

“FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1, TAPÓN DE HISTIDINA, POLISORBATO, SACAROSA Y PROLINA”.

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO A LA CLARIDAD O CONCISIÓN DE LAS REIVINDICACIONES

- Quien examina ha considerado que *“el capítulo reivindicatorio no es conciso, dado que la reivindicación 34 repite materia de la reivindicación 1 al mencionar que el anticuerpo comprende un HCVR de SEQ ID NO: 1 y un LCVR de SEQ ID NO: 2.”*

Disiento respetuosamente de la opinión de quién examina, porque el alcance de la reivindicación 1 no es el mismo que el alcance de la reivindicación 34. Más bien, la reivindicación 1 exige expresamente un anticuerpo que comprende tres HCVR que están contenidos dentro de un HCVR de SEQ ID NO: 1 y tres LCVR contenidos dentro de un LCVR de SEQ ID NO: 2, es decir, la reivindicación 1 no requiere las secuencias HCVR y LCVR completas, sino que solo requiere que seis CDR dentro de esas secuencias estén presentes en el anticuerpo reivindicado. La reivindicación 34 requiere que el anticuerpo tenga las secuencias HCVR y LCVR completas de SEQ ID NO: 1 y 2, respectivamente.

- En respuesta a la objeción en que la antigua *“reivindicación 41 no es clara porque la vía de administración no es una característica técnica de una composición”*, llamo respetuosamente la atención de quien examina al Capítulo reivindicatorio modificado, en donde la antigua reivindicación 41 ha sido eliminada. Por lo tanto, se entiende que esta objeción es superada.
- En la opinión de quien examina, las antiguas *“reivindicaciones 42 a 48 no son claras porque reclaman un contenedor que contiene la formulación farmacéutica de las*

reivindicaciones 1 a 41, lo que no es correcto, ya que estos productos se deben caracterizar en términos de sus dimensiones, materiales o características técnicas propias. Además, estas reivindicaciones tampoco se encuentran sustentadas en la solicitud, comoquiera que el capítulo descriptivo no evidencia el desarrollo de frascos, jeringas o auto inyectores.”

Difiero de la opinión de quien examina, pues la persona versada en la materia entiende fácilmente que la actual reivindicación 41 (antigua reivindicación 42) comprende cualquier recipiente adecuado para contener la formulación farmacéutica de la presente invención, y que los recipientes para usar en el envasado de formulaciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica. Además, los diversos tipos de envases recitados en las actuales reivindicaciones 42 a 47 (antiguas reivindicaciones 43 a 48) se describen adecuadamente en el Capítulo descriptivo, que incluye una cantidad significativa de detalles dirigidos a los envases para uso con las formulaciones farmacéuticas descritas. Véase, por ejemplo, el Capítulo descriptivo, último párrafo de la página 10, primer párrafo de la página 11, párrafo 2 de la página 31 hasta párrafo 2 de la página 34. Por ejemplo, el párrafo 2 de la página 31 establece:

“Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar contenidas dentro de cualquier contenedor adecuado para almacenamiento de medicinas y otras composiciones terapéuticas. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden estar contenidas dentro de un contenedor de vidrio o plástico esterilizado y sellado que tiene un volumen definido como un **frasco**, ampolla, **jeringa**, cartucho o botella. Diferentes tipos de frascos pueden ser usados para contener las formulaciones de la presente invención incluyendo, por ejemplo, frascos de vidrio o plástico transparente y opaco (por ejemplo, ámbar). Asimismo, cualquier tipo de jeringa puede ser usada para contener o administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención.” (Negrilla fuera del texto)

Véase también el párrafo 5 de la página 33:

“En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un **autoinyector** que comprende cualquiera de las formulaciones líquidas descritas en este documento.” (Negrilla fuera del texto)

Dado esto, existe un amplio soporte para las actuales reivindicaciones 41 a 47, cuyo alcance sería fácilmente evidente para la persona versada en la materia a la vista del Capítulo descriptivo.

- En atención a la objeción en que la antigua *“reivindicación 30 presentan un error en el valor “15 cP a 25°C”. Se sugiere modificarlo por “10 cP a 25°C”, según lo reclamado en la reivindicación 48 del capítulo reivindicatorio inicial*”, deseo señalar que la reivindicación 30 ha sido modificada para especificar una viscosidad de *“menos de 20 cP”*. Las modalidades de la formulación farmacéutica divulgada en que la formulación tiene una viscosidad de menos de 20 cP se encuentra ampliamente soportada en el Capítulo descriptivo. Véase, por ejemplo, el Capítulo descriptivo desde el último párrafo de la página 6 hasta el primer párrafo de la página 7 Especificación, (*“la formulación de cualquiera de los aspectos anteriores tiene un atributo seleccionado del grupo que consiste en: ...(iii) la formulación es de baja viscosidad (viscosidad inferior a 20 cPoise...”*); el segundo párrafo de la página 7 (*“la formulación farmacéutica tiene una viscosidad inferior a 20 cP”*).

Con base en esto, 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.

IV. EN CUANTO A LA SUFICIENCIA DEL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

- Quien examina afirma que *“la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que no existe el desarrollo de los contenedores reclamados en las reivindicaciones 42 a 48.”*

En respuesta, quisiera reiterar que el objeto reivindicado está totalmente sustentado en el Capítulo Descriptivo como se explica detalladamente en el numeral III del presente memorial. Particularmente, el Capítulo descriptivo proporciona una cantidad sustancial de detalles con respecto a esta modalidad de la invención divulgada, incluidos varios párrafos (es decir, párrafo 2 de la página 31 hasta párrafo 2 de la página 34]) provistos bajo el título *“Contenedores y Métodos de Administración”*. Véanse los siguientes párrafos del Capítulo descriptivo: Véase, por ejemplo, el Capítulo descriptivo, último párrafo de la página 10, primer párrafo de la página 11, párrafo 2 de la página 31 hasta párrafo 2 de la página 34.

Por lo tanto, el objeto reivindicado se describe adecuadamente en la memoria descriptiva por las mismas razones expuestas anteriormente. De manera que el Solicitante tiene derecho a reclamar la totalidad de concepto inventivo desarrollado, pues el objeto que se reivindica cuenta con el debido sustento, cumpliendo así con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

Además, es importante señalar que no es necesario limitar el Capítulo Reivindicatorio solo a los ejemplos probados en el Capítulo Descriptivo de acuerdo con la Guía colombiana de Examen de Solicitudes de Patente, pues esta establece que *“en referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención”*¹. En otras palabras, los ejemplos no son obligatorios y se proporcionan solo con fines ilustrativos. Por lo tanto, limitar el alcance de la Solicitud solo a las realizaciones ejemplificadas comprendidas en la sección de ejemplos sería una limitación excesiva e injusta de la materia que al Solicitante le asiste el derecho legítimo de reivindicar.

Por lo tanto, particularmente teniendo en cuenta el Capítulo Reivindicatorio modificado, considero respetuosamente que esta objeción de suficiencia del Capítulo descriptivo no procede y debe ser retirada.

- En la opinión de quien examina, *“la descripción no es clara porque en el nombre de la Tabla. 12 (pág. 55) se menciona que la formulación tiene una concentración de 50 mg/ml, no obstante, en la fila 1, columna 2, el anticuerpo mAb1 se encuentra a una concentración de 175 mg/ml.”* Para corregir este error material, el Solicitante aporta un Capítulo descriptivo en donde el título de la Tabla 12 ahora se refiere a *“Estudio de estabilidad de la formulación de 175 mg/ml almacenada a 2-8°C”*. Así, se entiende que esta objeción es superada.

V. EN CUANTO A LOS DIBUJOS

En respuesta a la objeción en que *“las Figuras 1 y 5 no son claras porque presentan las palabras «Pass» y «Fail» del idioma inglés”*, quisiera señalar que los dibujos respectivos ajustados al requerimiento son anexo a este memorial como *“Figuras 1 y 5 corregidas”*.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Guía para Examen de Solicitudes de Patente (2014). Bogotá, Colombia. Sección 2.7, página 91, párrafo 1.

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.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

D1 que es referido al documento US2015203579 titulado *“Human Antibodies to PD-1”* y publicado el 23 de julio de 2015, el cual divulga anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los anticuerpos humanos que se unen a la proteína de muerte programada – 1 (PD-1) del co-inhibidor de células T, y sus métodos de uso (Resumen).

D3 que es referido al documento US2016075777 titulado *“Anti-IL-4/anti-IL-13 bispecific antibody formulations”* y publicado el 17 de marzo de 2016, el cual divulga formulaciones estables de anticuerpos que comprenden un anticuerpo biespecífico anti IL-4/anti IL-13, un sistema buffer de pH alrededor 7 y una baja concentración de sal para reducir la fuerza iónica. Dicha formulación opcionalmente comprende un tensioactivo no iónico, un azúcar y un agente estabilizante no iónico (Resumen).

VII. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

Quien examina afirma que la presente invención, tal como se define en las antiguas reivindicaciones 1 a 41, carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D3. En respuesta, llamo respetuosamente la atención de quien examina al Capítulo Reivindicatorio modificado en la actual Reivindicación 1 se refiere a:

“Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende:

- (a) un anticuerpo que se une específicamente a la proteína de muerte programada 1 (PD-1) humana, en donde el anticuerpo comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) contenidas en una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 1 y tres cadenas ligeras CDR (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 2;*

(b) un tampón que comprende histidina;

(c) un solvente orgánico que comprende polisorbato;

(d) sacarosa; y

(e) prolina;

en donde la formulación farmacéutica líquida estable tiene un pH de 6.0 ± 0.3 ."

De otro lado, las divulgaciones en D1 y D3 no habrían sido suficientes para llevar a la persona versada en la materia a preparar la formulación reivindicada con una expectativa razonable de éxito y adjuntar copias de los artículos de Wang y Challener discutidos abajo.

D1 describe un anticuerpo anti-PD-1 que tiene los CDR dentro de las secuencias HCVR y LCVR actualmente reivindicadas, pero no enseña ni sugiere una formulación farmacéutica líquida estable que contenga tal anticuerpo en combinación con los excipientes actualmente reivindicados. De hecho, algunos excipientes no se mencionan en D1 en absoluto; por ejemplo, la histidina, la sacarosa y la prolina están ausentes en D1.

D3 está dirigido a formulaciones de anticuerpos biespecíficos anti-IL-4/anti-IL-13, y no menciona ninguna formulación que contenga un anticuerpo anti-PD-1, y mucho menos un anticuerpo anti-PD-1 que tenga los CDR contenidos dentro de las secuencias específicas de aminoácidos recitadas en la reivindicación 1. Además, el anticuerpo anti-PD-1 reivindicado y el anticuerpo biespecífico anti-IL-4/anti-IL-13 de D3 tienen propiedades estructurales, físicas y químicas sustancialmente diferentes. En consecuencia, al no enseñar, sugerir o ni siquiera mencionar ningún anticuerpo anti-PD-1, la descripción en D3 es irrelevante y sería fácilmente reconocida como tal por la persona versada en la materia.

Como se argumentó anteriormente, está bien establecido que un excipiente de formulación que puede ayudar a estabilizar un anticuerpo puede no ser adecuado para estabilizar otro anticuerpo debido a las diferencias en las secuencias de anticuerpos. Véase, por ejemplo, Wang y col., J. Pharm. Sci., 96(1):1-26 (2007) en pág. 14 ("Debe enfatizarse que un excipiente de formulación que estabiliza un anticuerpo específico puede no ser adecuado para otro debido a las diferencias en su secuencia"). También se entiende bien que "las diferencias estructurales entre diferentes proteínas son tan significativas que la generalización de las estrategias universales de estabilización no ha tenido éxito. Muy a menudo, las proteínas deben evaluarse individualmente y estabilizarse mediante ensayo y error". Véase Wang y col., Int. J. Pharm., 185:129-188 (1999) en p. 130. En otras palabras, la persona versada en la materia entiende que un

excipiente que puede ayudar a estabilizar un anticuerpo en una formulación puede causar un efecto nocivo (p. ej., viscosidad excesiva) cuando se incluye en una formulación que contiene un anticuerpo diferente y/o una combinación diferente de excipientes.

Esta comprensión de la persona versada en la materia ha sido confirmada por varias otras publicaciones, como Challener, Pharmaceutical Technology, “Excipient Selection for Protein Stabilization”, vol. 2015 Supl., Número 3, págs. s35–s39 (2015) disponible en <https://www.pharmtech.com/view/excipient-selection-protein-stabilization> (“Challener”) (copia adjunta), que enfatiza la importante desafío de “[e]ligir los excipientes estabilizadores adecuados” para una proteína en particular. Por ejemplo, Challener afirma (p. 4, “Elección de los excipientes estabilizadores correctos”):

Debido a que cada proteína es diferente y reacciona de manera diferente con diferentes tipos de excipientes, la selección de los excipientes adecuados para una formulación dada es una tarea compleja y desafiante.

Algunos excipientes pueden ser efectivos en una formulación y provocar la degradación y agregación de proteínas en otra. “Por ejemplo, los detergentes de polisorbato de uso común a menudo alteran los complejos de proteínas en partículas similares a virus y, por lo tanto, se necesita una alternativa como el suero albúmina humano recombinante o un polímero a base de carbohidratos”, comenta Bukrinski.

La elección de los excipientes correctos para la estabilización de una proteína deseada debe tener en cuenta los muy complejos comportamientos de degradación física y química y las posibles influencias multifuncionales que cada excipiente puede tener sobre la estabilidad de la proteína, según Kemter. “El científico de formulación debe tener un conocimiento profundo de varios factores: cómo optimizar la estabilidad física y química del ingrediente activo; cómo, racionalmente, incluir excipientes específicos en la formulación; cómo obtener las condiciones óptimas de estabilidad; cómo prevenir problemas de estabilidad durante la ampliación; y, por último, cómo diseñar una formulación adecuada a la vía de administración prevista, es decir, que permita superar la barrera de absorción”.

Infelizmente, **las diferencias estructurales entre diferentes proteínas son tan significativas que la generalización de las estrategias universales de**

estabilización no ha tenido éxito hasta la fecha. Además, aunque es deseable mantener el número de excipientes funcionales lo más bajo posible, la **gran cantidad de posibles efectos desestabilizadores** a menudo requiere la adición de varios excipientes.” (Negrilla fuera del texto)

Dado lo anterior, la persona versada en la materia no habría tenido motivos para combinar el anticuerpo anti-PD-1 reivindicado con la selección específica de histidina, polisorbato, sacarosa y prolina, a un pH de $6,0 \pm 0,3$, en base a las revelaciones en D1 y D3. Como señaló Challener, “la selección de los excipientes adecuados para una formulación dada es una tarea compleja y desafiante”. Véase Challener, pág. 4. Y D3 no brinda orientación sobre cómo se podría completar con éxito esta tarea para el anticuerpo anti-PD-1 específicamente reclamado. Así, las reivindicaciones en trámite poseen actividad inventiva sobre el estado de la técnica.

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.

VIII. 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 tercer 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.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **47** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio;
3. Capítulo descriptivo corregido;
4. Figuras corregidas;
5. Publicación Wang y col., J. Pharm. Sci., 96(1):1-26 (2007);
6. Publicación Challener, Pharmaceutical Technology, “Excipient Selection for Protein Stabilization”, vol. 2015 Supl., Número 3, págs. s35–s39 (2015).

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-16813-0841-0038-1

KAM\KAM\ID-309139\WPC16813

No. M-2022-309139\KAM