

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0005343

Asunto: Solicitud de patente para: FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE DE UNA PROTEÍNA DE FUSIÓN

Solicitante: PROBIOMED S.A. DE C.V.

Fecha de solicitud: 28 de abril de 2020

RESPUESTA A 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 No. **13790**, notificado el 1 de septiembre de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y LA DESCRIPCIÓN

En respuesta al examen de patentabilidad, me permito presentar un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

- se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada para restringir su alcance a una formulación farmacéutica líquida estable para una proteína de fusión recombinante TNFR:Fc caracterizada porque consiste de: a) etanercept, como proteína de fusión, en una concentración de 50 mg/mL; b) una solución amortiguadora de pH que se selecciona de histidina o succinato, en una concentración de 10 a 30 mM; c) polisorbato 80, como agente surfactante, en una concentración de 0.05 a 0.15% en peso; d) manitol, como agente tonificante, en una concentración de 1 a 7%; y e) agua estéril;
- se eliminó la reivindicación 2 anteriormente presentada en vista de la modificación anterior;
- se eliminaron los términos “*preferentemente*” y “*adicionalmente*” de todas las reivindicaciones;

- se creó una nueva reivindicación dependiente 2 dirigida a la materia de la opción f) de la reivindicación 1 anteriormente presentada; y
- se actualizó la dependencia de las reivindicaciones 3 a 8 en vista de la modificación anterior.

Adicionalmente, me permito presentar una versión modificada de la descripción de la presente solicitud, en la cual se han corregido dos errores de redacción en las expresiones: “*ni permiten aumentar el tiempo en el que las moléculas (...)*” (página 5, línea 10) y “*mientras que mantienen la (...)*” (página 26, línea 13) (énfasis añadido). De igual manera, se ha actualizado el título de la invención reclamada en la misma siguiendo la sugerencia del Examinador en el oficio que aquí se contesta.

Así pues, cabe destacar que estas modificaciones se ajustan completamente al Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

Con respecto al título propuesto por el Examinador en el oficio que aquí se contesta, me permito comentar que el Solicitante está de acuerdo con el cambio de nombre del título de la solicitud de patente a:

*“FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE DE ETANERCEPT, UN BUFFER DE
HISTIDINA O SUCCINATO, POLISORBATO 80 Y MANITOL”*

Por consiguiente, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título refleja específicamente el objeto divulgado en la presente solicitud.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

En respuesta a las objeciones de claridad de las reivindicaciones planteadas por el Examinador en el oficio que aquí se contesta, me permito dirigir su atención a los siguientes comentarios:

3.1. En relación con las expresiones: *“proteína de fusión”*, *“agente surfactante”* y *“agente tonificante”*, que supuestamente abarcan un indeterminado número de compuestos y composiciones no soportados en la solicitud, me permito reiterar que la reivindicación independiente 1 fue modificada para limitar su alcance a etanercept como proteína de fusión, polisorbato 80 como agente surfactante y manitol como agente tonificante. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.2. En relación con las expresiones: *“preferentemente”* y *“adicionalmente”*, que supuestamente no son consideradas limitativas y hacen opcionales las características y que, por tanto, no permiten limitar el alcance de las reivindicaciones, me permito indicar que (i) el término *“preferentemente”* fue eliminado en todo el capítulo reivindicatorio y (ii) el término *“adicionalmente”* fue eliminado también en vista de la incorporación del componente (f) de la reivindicación 1 anteriormente presentada en una nueva reivindicación adicional (nueva reivindicación 2). Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.3. En relación con la carencia de concisión y soporte de las concentraciones de proteína de fusión, solución amortiguadora y agente surfactante debido a que exceden a las ensayadas en la solicitud, me permito reiterar que la reivindicación independiente 1 fue modificada para limitar su alcance los siguientes parámetros:

“Una formulación farmacéutica líquida estable para una proteína de fusión recombinante TNFR:Fc caracterizada porque consiste de:

- a) etanercept, como proteína de fusión, en una concentración de 50 mg/mL;*
- b) una solución amortiguadora de pH que se selecciona de histidina o succinato, en una concentración de 10 a 30 mM;*
- c) polisorbato 80, como agente surfactante, en una concentración de 0.05 a 0.15% en peso;*
- d) manitol, como agente tonificante, en una concentración de 1 a 7%; y*
- e) agua estéril.”*

Las concentraciones anteriores están plenamente soportadas en la descripción, particularmente en la tabla 3 de la misma, en donde se muestran las concentraciones y características de los excipientes utilizados en la optimización de las formulaciones reclamadas.

La tabla 3 de la descripción representa un resumen de las formulaciones probadas cuyas claves corresponden a las formulaciones H1-H13 y S1-S13, indicando que se probaron, al menos, 13 formulaciones con histidina como amortiguador de pH y 13 formulaciones con un amortiguador con base en succinato.

La información de dichas formulaciones probadas se muestra en el “ANEXO 1” adjunto al presente memorial, en donde se describen todas las formulaciones del estudio y sus componentes. Esto con el objetivo de demostrar el cabal soporte de las modificaciones a las reivindicaciones antes descritas, ya que las formulaciones mostradas en dicho anexo son las formulaciones optimizadas y esos valores de los componentes son los ideales para que la formulación tenga los efectos alegados y ventajosos que permiten superar y demostrar el nivel inventivo frente a los documentos del estado de la técnica citados en el oficio que aquí se contesta. De esta manera, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.4. En relación con la falta de claridad de la reivindicación 1 anteriormente presentada porque menciona que la composición comprende sacarosa o trehalosa a una concentración del 0%, me permito indicar que dicha característica se ha retirado de la reivindicación 1 para incluirse como una nueva reivindicación dependiente adicional (nueva reivindicación 2). Una concentración de 0% implica que el agente estabilizador puede o no puede estar presente en la formulación, motivo por el cual se redacta como una modalidad opcional de la invención. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.5. En relación con la reivindicación 6 anteriormente presentada, me permito resaltar que esta es una reivindicación dependiente de la reivindicación 1 y, por tanto, no extiende la protección de la materia reclamada (ahora dependiente de la reivindicación 1 o 2).

Cualquier persona medianamente versada en la materia comprendería que la osmolalidad recitada en la reivindicación 6 es únicamente el resultado de una formulación que comprende manitol en una cantidad de 1 a 7% como se especifica en la reivindicación 1. En consecuencia, no es cierto que la reivindicación 6 extienda protección a “todas las alternativas presentes o futuras que puedan llegar a dicho resultado”. Lo reclamado en la reivindicación 6 solo se puede interpretar como una aclaración del resultado de las características técnicas ya descritas en la

reivindicación 1, la cual no resta claridad ni concisión al capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN

Ahora bien, respecto a los comentarios del Examinador en el oficio que aquí se contesta sobre que en la descripción de la presente solicitud *"(...) no es claro cuáles son las composiciones cualicuantitativas, ni cuál es su valor específico en los valores del % de agregados, Tm (°C) o velocidad de agregación"*, me permito reiterar que el Solicitante cuenta con información ampliada de la tabla 3 de la descripción ("ANEXO 1", que se adjunta al presente memorial como se mencionó arriba), mediante la cual se puede observar que la tabla 3 es el resumen de las formulaciones y el "ANEXO 1" es la información ampliada.

En este sentido, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que el "ANEXO 1" sea tenido en cuenta dentro del estudio de patentabilidad de la presente solicitud, ya que este permite identificar de manera clara la concentración y características de los excipientes utilizados en el estudio de optimización para la formulación líquida de etanercept.

Por otro lado, me permito señalar que los errores de redacción indicados por el Examinador en el oficio que aquí se contesta fueron corregidos en la versión modificada de la descripción que se presenta junto con este memorial. Así pues, me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

V. EN CUANTO A LOS DIBUJOS

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador señala que *"(...) los dibujos contienen rótulos incompletos del polisorbato y poloxámero en la Figura 2, y del succinato en la Figura 3"*. Con el objetivo de atender este requerimiento, me permito presentar junto con este memorial versiones corregidas de las figuras 2 y 3, en las cuales todos los rótulos están completos. En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1 ¹	WO2012165917	<i>"Stable liquid formulation of etanercept"</i>	6 Diciembre 2012
D2 ²	WO2013164837	<i>"Pharmaceutical formulations of TNF-alpha antibodies"</i>	7 Noviembre 2013

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el Oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 8 anteriormente presentadas carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Sin embargo, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con dicha objeción, al menos por las siguientes razones:

Como primera medida, me permito destacar que el Examinador ha malinterpretado las enseñanzas del arte previo, efectuando un análisis en retrospectiva, motivo por el cual llega a una conclusión errada con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador empieza por considerar equívocamente como única diferencia entre la presente invención y D1 a la inclusión de agua estéril en la formulación. Si bien es cierto que una formulación líquida que comprende etanercept en agua estéril no está anticipada por D1, es importante señalar que los demás componentes comprendidos en la formulación de la presente invención son únicamente divulgados en D1 como parte de extensas listas, cuya combinación específica no ha sido demostrada que pueda resultar en la estabilidad deseada.

En particular, D1 se refiere a una formulación líquida que comprende etanercept en combinación con un estabilizador seleccionado de metionina, lisina e histidina en una concentración de 0.1 a 250 mM (Par. [21]). Adicionalmente, D1 divulga que la formulación puede comprender uno o más materiales seleccionados de un buffer, un tonificante, un

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012165917>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048901138/publication/WO2013164837A1?q=US10093728>

excipiente y un conservante (Par. [23]). Para los buffers, D1 divulga una lista de 11 posibles compuestos dentro de los cuales se encuentra succinato e histidina (Par. [24]); para los tonificantes, este documento divulga 15 posibilidades dentro de las cuales se encuentra el manitol (Par. [25]); y para los excipientes, D1 divulga azúcares, polioles, tensioactivos, y polímeros, en donde el tensioactivo puede ser polisorbato 80 entre varios otros (Par. [69]).

Asimismo, me permito reiterar que los ejemplos prácticos de D1 se alejan completamente de la materia reclamada en la presente invención. D1 ensaya formulaciones de etanercept con histidina (Ejemplos 1, 3) y metionina (Ejemplos 2, 3, 4), pero en todos los casos, estos comprenden un buffer de fosfato y cloruro de sodio como agente tonificante.

Por lo anterior, es evidente que D1 hace una divulgación extensa con respecto a la materia verdaderamente ensayada, y que una formulación como la reclamada en la presente invención no se encuentra sugerida en dicho documento. En otras palabras, la presente invención debería considerarse como una selección de los componentes divulgados en D1, siendo así la diferencia crucial entre D1 y la presente invención, dicha selección del buffer (histidina o succinato), excipiente (tensioactivo que es polisorbato 80), y agente tonificante (manitol).

Ahora bien, sobre el efecto técnico asociado, la presente solicitud demuestra en las Tablas 2, 4, 5, y 6, que es posible obtener una formulación alternativa de etanercept que posee un comportamiento comparable a las formulaciones disponibles comercialmente (ensayos "C" en las tablas). A manera de ejemplo, la Tabla 2 muestra que las formulaciones H1-H6 con buffer de histidina y S1-S9 con buffer de succinato presentan porcentajes de agregados después de 14 días de estrés térmico entre 4.81% y 6.63%, los cuales son comparables con el valor obtenido para la formulación comercial "C" de 5.65% basada en un sistema de fosfatos (Página 29, líneas 15-18). Lo anterior no ocurre con el buffer de Tris para el cual se obtuvo un porcentaje de agregados de entre 11.94% a 20.04%. Esto demuestra que el efecto estabilizante de etanercept no se obtiene en igual medida para cualquier buffer, mucho menos para cualquier buffer que incluso se encuentra divulgado en D1.

En este sentido, es pertinente señalar que, según el estándar de nivel inventivo, una reivindicación compuesta de varios elementos no se muestra obvia simplemente demostrando que cada elemento se conocía de forma independiente en el estado de la técnica. Es importante

identificar una razón que hubiera llevado a un experto en la materia a combinar los elementos según se reivindica en la invención con una **expectativa razonable de éxito**. Dicho estándar exige que la enseñanza y la sugerencia para realizar la combinación reivindicada y la expectativa razonable de éxito se encuentren en el estado de la técnica en sí y no se deriven de la divulgación del Solicitante. De lo contrario, se incurriría en un análisis en retrospectiva.

Una persona que lea con detenimiento el documento D1 hubiera comprendido que buscar una formulación estable de etanercept no es una tarea fácil. Tal como lo divulga el párrafo [12] del mismo documento, la preparación de formulaciones estables requiere de mucho esfuerzo y precaución, por cuanto se deben encontrar estabilizantes apropiados que sean compatibles con el ingrediente activo. Así mismo, cuando varios estabilizantes se emplean en combinación, pueden desencadenarse efectos secundarios indeseados por competencia entre los mismos.

Con base en lo anterior, dicha persona experta no habría encontrado ninguna motivación en D1 para seleccionar los componentes específicos de la presente invención, ni mucho menos hubiera tenido alguna expectativa de éxito para obtener una formulación estable de etanercept. Como se discutió anteriormente, todos los ensayos en D1 emplean una solución de fosfato como buffer y cloruro de sodio como agente tonificante. Además, las únicas formulaciones que incluyen simultáneamente un buffer, agente tonificante y tensioactivo tipo polisorbato (Tween®), son aquellas de la Formulación 6 y 7 para las cuales se obtienen los más altos porcentajes de impureza en la Tabla 2 (29.4% y 29%). Cualquier persona que observe dichos resultados no estaría motivado a incluir estos 3 componentes simultáneamente.

Por otro lado, una persona versada en la materia que estuviera buscando formulaciones alternativas estables de etanercept no habría estado siquiera motivada a consultar el documento D2 por cuanto este ensaya compuestos activos diferentes. D2 realmente está interesado en encontrar formulaciones estables de adalimumab, el cual es efectivamente ejemplificado en los ensayos 1-16. El etanercept, por el contrario, es apenas mencionado en D2. Partiendo de la divulgación en D1 según la cual los estabilizantes deben ser compatibles con el compuesto activo específico, una persona experta no hubiera encontrado relevantes las enseñanzas de D2 las cuales se refieren al compuesto activo adalimumab.

La hipótesis del Examinador según la cual es obvio derivar una formulación alternativa de etanercept que comprende un buffer de histidina o succinato, en combinación con manitol y polisorbato 80 en agua estéril, en las concentraciones reclamadas, a partir de D1 y en combinación con D2 se basa en un análisis retrospectivo que no es permisible en la práctica local. Un experto en la materia que parta de las enseñanzas de D1 no tendría ninguna expectativa razonable de éxito de encontrar una formulación estable de etanercept como la reclamada.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 8 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dichos documentos para llegar a la formulación reivindicada, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VIII. PETICIÓN

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

IX. ANEXOS

- 9.1.** Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones.
- 9.2.** Versión modificada de la descripción de la presente solicitud.
- 9.3.** “ANEXO 1”: Información ampliada de la tabla 3 de la descripción de la presente solicitud.
- 9.4.** Versión corregida de las figuras 2 y 3 de la presente solicitud.
- 9.5.** Pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908