

DOCTORA:

EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO

DIRECTORA NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2020/0016008.
SOLICITUD PATENTE: FORMULACIÓN DE PROTEÍNA DE FUSIÓN ESTABLE.
SOLICITANTE: DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 19881** NOTIFICADO EL 06 DICIEMBRE DE 2022.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de **DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 19881, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos de del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio en limpio.
 - Comprobante de pago correspondiente a las modificaciones al capítulo reivindicatorio.

1. Título.

Manifiesta el examinador que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, dado que es muy general para nombrar los componentes de la formulación, el examinador recomienda modificar el título de la solicitud por el siguiente: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA MOLÉCULA DE PROTEÍNA DE FUSIÓN CTLA4-IG, UN REGULADOR, AZÚCAR, HISTIDINA Y TENSIOACTIVO Y MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE LA FORMULACIÓN".

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador solicita modificar el título de la presente solicitud por el título recomendado por el examinador esto es que el título de la presente invención sea el siguiente:

**FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA MOLÉCULA DE
PROTEÍNA DE FUSIÓN CTLA4-IG, UN REGULADOR, AZÚCAR, HISTIDINA
Y TENSIOACTIVO Y MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE LA
FORMULACIÓN.**

2. Reivindicaciones:

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 1 no es concisa cuando reclama: "*proteína de fusión CTLA4-Ig, un regulador, azúcar, histidina y tensioactivo*", ya que a partir de definiciones tan generales se podrían obtener múltiples opciones de distintas formulaciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Adicionalmente menciona el examinador que la reivindicación 1 no es concisa ya que no menciona las proporciones o cantidades de cada uno de los componentes que la conforman.

El solicitante ha modificado la redacción del capítulo reivindicatorio y ha definido clara y concisamente la formulación que se busca proteger.

- Manifiesta el examinador que, en la reivindicación 3, el término: "aproximadamente", es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Menciona el examinador que la reivindicación 4 no es concisa cuando reclama: "o menor" ya que no permite identificar el límite inferior

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 3 y ha eliminado la expresión o menor de la antigua reivindicación 4.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 5 no es clara cuando reclama: *"en donde la formulación es estable al menos cuatro semanas cuando se almacena a 25 °C, o durante al menos dos semanas a 30 °C, y contiene menos del 10 % de la molécula de proteína en forma agregada y también formulación protege la proteína de fusión CTLA4-Ig de la oxidación"*, el cual es un resultado a alcanzar y no define la formulación, 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.

El solicitante ha eliminado la anterior reivindicación 5.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 8 no es clara cuando en el preámbulo se reclama: *"Un método para aumentar la estabilidad de la proteína de fusión CTLA4-Ig"*, porque cuando se revisan las características técnicas esenciales, aparentemente se quiere proteger un método de obtención de una formulación, que tenga las características descritas en las etapas de la reivindicación 8.

El solicitante ha modificado la redacción de la antigua reivindicación 8, incluyendo la expresión *"obtener una formulación estable"* como reemplazo a la expresión *"aumentar la estabilidad"* para ayudar a la claridad de la invención que se reivindica.

3. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos relevantes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2007076354	<i>"Stable protein formulations"</i>	5 de julio de 2007.
D2	CN101199484	<i>"CTLA4-Ig fusion protein preparation"</i>	17 de agosto de 2011.

4. Examen de patentabilidad

Nivel inventivo.

El examinador inicia el examen de nivel inventivo comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención (NC2020/0016008), con la materia técnica revelada en D1 y D2 (Tabla 1 del oficio 19881). Luego de esta comparación el examinador manifiesta que D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención que se reivindica en la reivindicación 1.

Manifiesta el examinador que la diferencia entre D1 y la invención definida en la reivindicación 1 de la presente invención radica en que en la presente invención la formulación incluye histidina.

Manifiesta el examinador que *"No hay evidencia de que el incluir histidina proporcione una formulación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de la composición del documento D1, puesto que al revisar el capítulo descriptivo no es posible determinarlo"* (tomado del oficio N° 19881).

El examinador plantea entonces, que el problema técnico se reduce al siguiente:

“¿Cómo modificar la composición que comprende una proteína de fusión CTLA4-Ig, conocida en el documento D1, con el fin de obtener una formulación alternativa?” (tomado del oficio N° 19881).

Manifiesta el examinador que el incluir histidina como uno de los excipientes de la formulación, ya está divulgado en D2. Cita el examinador el párrafo 0017 de D2.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, al observar las formulaciones que comprenden histidina, del documento D2, estaría motivada a incluirla en la formulación del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Continúa la examinadora citando los siguientes apartados de D1:

- Párrafo 00087
- Párrafo 00141

De acuerdo con lo anterior menciona el examinador que las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con las comparaciones y el análisis realizado por el examinador y presenta los siguientes argumentos en defensa del nivel inventivo, el solicitante iniciara con una breve descripción de la invención para posteriormente referirse a las características reveladas por D1 y D2.

Breve resumen de la invención:

Al solicitante le gustaría iniciar explicando el aspecto inventivo de la presente invención, es decir, la estabilización de la formulación de la proteína de fusión CTLA4-Ig usando, entre otras cosas, una combinación de "histidina y azúcar". Esta combinación específica de histidina y azúcar es responsable de la estabilidad coloidal a la proteína de fusión, ya que reduce la agregación y/o fragmentación de la proteína de fusión. Además, la invención también reivindica un método para mejorar la estabilidad de la proteína de fusión CTLA4-Ig mediante la adición de componentes de "histidina-azúcar" a los pasos de preformulación (es decir, pasos de ultrafiltración/diafiltración de un proceso posterior) de la preparación de proteínas. El método de agregar la combinación específica, histidina y azúcar, al paso de preformulación (como se reivindica en las nuevas reivindicaciones 3 y 4, antiguas reivindicaciones 7 y 8), imparte una mejor estabilidad a la proteína de fusión CTLA4-Ig en comparación con la fusión CTLA4-Ig proteína formulada sin la adición de estos excipientes en el paso de preformulación. A la luz de la información anterior, el Solicitante quisiera presentar los siguientes argumentos en defensa del nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

En primer lugar, D1, describe formulaciones de proteínas de fusión de CTLA4-Ig, la descripción se refiere a una relación de peso específica entre los componentes de proteína y azúcar. Toda la materia técnica que revela D1 se dirige a optimizar la relación proteína de fusión:azúcar. D1 no divulga ni sugiere el uso y/o el efecto de "cualquier" aminoácido o en una combinación de "aminoácido-azúcar", en la estabilización de la formulación de proteínas de fusión. Además, las formulaciones líquidas ejemplificadas de D1 tal y como se describen en la Tabla 8 del Ejemplo 1 y la Tabla 9, 10 del Ejemplo 2 siempre **se formulan sin ningún aminoácido**.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con el análisis del examinador en específico con las afirmaciones realizadas en las líneas línea 41-43 de la página 3 de 7 del oficio N° al afirmar que:

No hay evidencia de que el incluir histidina proporcione una formulación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de la composición del documento D1, puesto que al revisar el capítulo descriptivo no es posible determinarlo.

El solicitante quisiera llamar la atención del examinador referente a las Tablas 7 y 11 de los Ejemplos 2 y 3 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 21 de diciembre de 2020, donde se evidencia claramente que la combinación de "azúcar y aminoácido, histidina" estabiliza la proteína de fusión CTLA4-Ig, mejor que empleando únicamente azúcar. Además, la adición de una combinación de histidina-azúcar (p. ej., histidina-sacarosa o histidina-manitol) a los pasos de preformulación de filtración de flujo tangencial (TFF), realizados como pasos de ultrafiltración [UF] y diafiltración [DF], añade/aumenta la estabilidad de la proteína con respecto a la proteína procesada en TFF sin la adición de componentes de histidina-azúcar (ver Aba-SC-17 y Aba-SC-18 de la Tabla 11 del Ejemplo-3 frente a Aba-SC- 26 de la Tabla 16 del Ejemplo-4). Esta adición se realiza específicamente, en el paso de preformulación de TFF, por lo tanto, se reivindica en la reivindicación independiente 3 y 4 como método para estabilizar la formulación de CTLA4-Ig. Por lo tanto, el solicitante concluye que D1 no describe ni menciona la combinación específica, ni su efecto en la estabilización de la formulación de proteína de fusión CTLA-4 Ig, como si lo hace la presente invención.

Además, el Solicitante ha estudiado y analizado los párrafos 0087 y 0141 de D1 citados por el examinador, pero considera que dichos párrafos no son más que referencias generales a un proceso de fabricación de una proteína. Aunque el párrafo referenciado menciona la adición de excipientes al proceso de fabricación, no menciona la adición de los mismos durante el paso TFF, es decir, "durante la purificación" y "antes" de la filtración estéril y la formulación. Además, D1 no menciona el impacto o la importancia de dicha adición en relación con la estabilidad de la proteína. Además, D1 no describe en ninguna parte la adición de la combinación específica de "azúcar y aminoácido" como se reivindica en la

presente invención. El solicitante agradece que el examinador revise las formulaciones Aba-SC-23, Aba-SC-25 y Aba-SC-26 de la Tabla 16 del Ejemplo-4 de la invención en las que el solicitante ha demostrado que la adición de los excipientes específicos durante los pasos de TFF proporciona a la estabilidad de la proteína de fusión CTLA4-Ig. Estos procesos específicos se incluyen y reivindican en las nuevas reivindicaciones 3 y 4 de la presente invención.

En segundo lugar D2 enseña la preparación de proteína de fusión de CTLA4-Ig, que contiene proteína de fusión de CTLA4-Ig, agente protector, excipiente y agente tampón (agente regulador), pero específicamente para formulaciones crio-concentradas o liofilizadas (es decir, no acuosas) de proteína de fusión de CTLA4-Ig [párrafo 0008, 0010, 0020, 0021, 0024, 0045 y 0046 de D2]. La lista de agentes protectores, excipientes o estabilizantes, incluido el componente de histidina, se mencionan todos en D2 para estabilizar una cantidad menor de proteína, a saber, 20 mg/ml y en el contexto de la proteína liofilizada. Por el contrario, la presente invención tiene como objetivo la obtención de una proteína CTLA4-Ig estable a una alta concentración, es decir, 125 mg/ml, y directamente como solución acuosa prevista para el almacenamiento a largo plazo. De nuevo, está bien establecido en la técnica que formular o estabilizar una proteína en forma líquida es difícil, ya que la proteína tiende a degradarse más rápido en solución y forma agregados específicamente a altas concentraciones. D2 no enseña la estabilización de una alta concentración de proteína de fusión CTLA4-Ig como se reivindica en el nuevo capítulo reivindicatorio (es decir, 125 mg/ml) y la concentración máxima ejemplificada de proteína de fusión CTLA4-Ig en D2 es 20 mg/ml. Por lo tanto, D2 no revela, menciona o da enseñanzas respecto a cómo estabilizar la proteína de fusión CTLA4-Ig de alta concentración que se encuentran como formulaciones acuosas/líquidas.

Por lo tanto, para el solicitante es claro que la enseñanza de D2 difieren de, y no se puede aplicar o extrapolar, a la estabilización de la formulación líquida, aun aplicándose a la misma/similar proteína. Para el solicitante es claro que, de acuerdo con los conocimientos del estado del arte/técnica, no se puede aplicar dichos conocimientos revelados en D2 a la estabilización de una formulación "líquida" de

"alta concentración", como se reivindica en la presente invención. Además, D2 tampoco menciona sugiere o enseña sobre el método de estabilización de la proteína de fusión CTLA4-Ig mediante la adición de una combinación de histidina y azúcar, durante la filtración de flujo tangencial, como se reivindica en las nuevas reivindicaciones 3 y 4.

La persona versada en la materia, al referirse a las enseñanzas de D1 y D2 no podrá derivar la adición de "*azúcar e histidina*" para estabilizar la proteína de fusión CTLA4-Ig en "*alta concentración*" (es decir, 125 mg/ml) en líquido tal y como se reivindica en la nueva reivindicación 1. Además, D1 y D2 no enseñan, revelan o mencionan nada referente a el método para estabilizar la proteína de fusión CTLA4-Ig mediante la adición de azúcar y aminoácidos durante la filtración de flujo tangencial como se reivindica en las nuevas reivindicaciones 3 y 4. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones 1, 3 y 4 no resultan obvias y por tanto las reivindicaciones 2, 5 y 6 que dependen de dichas reivindicaciones cumplen con el criterio de nivel inventivo al menos por depender de dichas reivindicaciones inventivas.

En conclusión, y con base en los argumentos anteriores, el Solicitante desea afirmar que ninguno de los documentos citados referidos como el estado de la técnica divulga, enseña o sugiere las características técnicas tal y como se reivindican en la formulación de la presente invención. Por lo tanto, el Solicitante considera que las presentes reivindicaciones cumplen con los criterios de novedad y nivel inventivo.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones y argumentos que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador referentes al nivel inventivo. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico claudia.caro@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la

Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A
No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja

T.P. No 36.448 del C.S de la J.

Adjunto lo anunciado.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de proteína de fusión CTLA4-Ig que comprende 125 mg/ml de proteína de fusión CTLA4-Ig, un regulador, azúcar, histidina y tensioactivo; donde la formulación tiene un pH de 6.0 a 8.0.
- 5 2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proporción de proteína de fusión CTLA4-Ig a azúcar es 1:0.8 a 1:0.6, y la proporción de proteína de fusión CTLA4-Ig a aminoácido es 1:0.1 a 1:0.08.
3. Un método para obtener una formulación estable de proteína de fusión CTLA4-Ig que comprende la adición de regulador, azúcar, histidina y tensioactivo a la proteína de fusión CTLA4-Ig, en donde también se añaden histidina y azúcar a las etapas del proceso de preformulación de ultrafiltración y/o diafiltración los pasos contienen la proteína de fusión.
- 10 4. Un método para obtener una formulación estable de la proteína de fusión CTLA4-Ig que comprende etapas de expresión y purificación de la proteína de fusión CTLA4-Ig; concentración y/o intercambio de regulador de la proteína por ultrafiltración y diafiltración (UF-DF), en donde el regulador usado en la etapa(s) de UF y/o DF incluye histidina y azúcar; seguido de la formulación de la proteína en un regulador que comprende histidina, azúcar y tensioactivo; en donde la estabilidad de la proteína aumenta en comparación con la formulación de la proteína que fue procesada por etapas de UF-DF sin la inclusión de histidina y azúcar en su regulador.
- 15 5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación tiene una viscosidad menor de 15 cp.
6. La formulación según la reivindicación 1, en la que la proteína de fusión CTLA4-Ig es abatacept o belatacept.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2023/0002015
Recibo: 23-153193
Fecha: 23/02/2023

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 796524
CUS: 1933313963

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2020/0016008

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000