



Señora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención denominada **“FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE, QUE CONTIENE UN ANTICUERPO O SU FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO; UN TENSIOACTIVO; UN AZÚCAR O SU DERIVADO; Y UN TAMPÓN QUE COMPRENDE ACETATO O HISTIDINA”**.

Asunto: Respuesta al oficio No. 206 del 5 de enero de 2023

Expediente No. **NC2018/0013689**

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma obrando en mi calidad de apoderado de **CELLTRION INC.**, doy respuesta al Oficio No. 206 del 5 de enero de 2023 bajo los siguientes términos:

1. De la solicitud de patente

1.1. Reivindicaciones

1.1.1. Modificaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando lo siguiente:



“Esta oficina informa que la reivindicación 11 no es clara, porque en esta se refiere que las composiciones reclamadas no contienen ácido aspártico, lisina, arginina, o mezclas de los mismos, lo cual se puede considerar como una característica esencial que debe estar contenida en la reivindicación independiente principal. Por lo tanto, se sugiere incluir las características mencionadas en esta reivindicación dentro del contenido de la reivindicación independiente.

Esta oficina informa que las reivindicaciones 15 y 16 no son claras, porque la referencia a “para administración subcutánea” y a “que no se somete a una etapa de reconstitución, una etapa de dilución, o ambas, antes de su uso” indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes.

Esta oficina informa que la reivindicación 18 no es clara, porque esta reivindicación reclama “un auto-inyector”, el cual corresponde a un elemento de naturaleza mecánica que debe ser caracterizado por los elementos estructurales y funcionales que le permitan ejercer su función, pero que no se pueden relacionar con las composiciones de las reivindicaciones y en consecuencia corresponde a una modalidad completamente diferente de la invención propuesta. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes o eliminarla.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.”

Con el fin de subsanar las objeciones presentadas por el examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han hecho las siguientes correcciones:



- Las reivindicaciones 11, 15 y 16 se han eliminado. El resto de las reivindicaciones se han reenumerado y su dependencia se ha adaptado en consecuencia.
- La nueva reivindicación 15 (reivindicación 18 previa) se ha modificado para especificar que el auto-inyector comprende la formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 incorporada en una jeringa precargada. Así, el solicitante respetuosamente considera que la presente objeción presenta claridad, al igual que la nueva reivindicación 14 (reivindicación 17 previa) y unidad de invención con el resto de reivindicaciones incluidas en el set de reivindicaciones que acompañan al presente escrito, ya que todas ellas comparten la característica nueva e inventiva que es la formulación farmacéutica líquida estable reivindicada, tal y como se expone detalladamente en los apartados de Unidad de Invención y Actividad Inventiva, que se muestran más adelante.

Sumado a lo anterior, el solicitante hace las siguientes observaciones y aclaraciones respecto a las objeciones del examinador:

- El Examinador indica que la reivindicación 11 no es clara, porque hace referencia a que las composiciones reclamadas no contienen los ingredientes mencionados.

El Solicitante ha eliminado la reivindicación 11 del nuevo conjunto de reivindicaciones que acompañan al presente escrito. En consecuencia, la presente objeción ha quedado solventada con el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas.

- El Examinador indica que las reivindicaciones 15 y 16 no son claras ya que comprenden expresiones que hacen referencia a un uso.

El Solicitante ha eliminado las reivindicaciones 15 y 16 del nuevo conjunto de reivindicaciones que acompañan al presente escrito. En consecuencia, la presente objeción ha quedado



solventada con el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas.

- El Examinador indica que la reivindicación 18 no es clara, porque el producto reivindicado debe ser caracterizado por los elementos estructurales y funcionales que le permiten ejercer su función y no por la composición que comprende.

El Solicitante, para solventar la presente objeción ha modificado la redacción de la nueva reivindicación 15 (reivindicación 18 previa) de acuerdo con la redacción de la reivindicación 14 (reivindicación 17 previa). La nueva reivindicación 14 (reivindicación 17 previa) se refiere a una jeringa precargada con la formulación farmacéutica de la invención, por lo que también va dirigida a un elemento de naturaleza mecánica que comprende la formulación farmacéutica de la invención, con la diferencia de que dicha reivindicación no ha sido objetada por el Examinador, mientras que la reivindicación 18 previa sí que ha sido objetada.

En base a lo anteriormente expuesto, el Solicitante entiende que si se adecúa la redacción de la reivindicación 18 previa de igual manera a cómo está redactada la reivindicación 17 previa (nueva reivindicación 14), la presente objeción quedará solventada.

En consecuencia, la nueva reivindicación 15 (reivindicación 18 previa) se ha redactado de la misma manera que la nueva reivindicación 14 (reivindicación 17 previa), haciendo referencia a que el auto-inyector comprende una jeringa precargada llena con la formulación farmacéutica líquida estable definida en el resto de las reivindicaciones que acompañan al presente escrito. Así, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción ha quedado solventada con el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompañan al presente escrito.

2. Unidad de Invención

El examinador objeta la unidad de invención, argumentando lo siguiente:



“Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende infliximab, y una jeringa precargada que contiene dicha formulación (Reivindicaciones 1 a 17).

Grupo inventivo 2: Un auto-inyector que incluye en el mismo una jeringa precargada (Reivindicación 18).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.”

Al respecto, el solicitante presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:

Como se ha explicado anteriormente en el apartado de Modificaciones, y se detalla más adelante en el apartado de Actividad Inventiva, la característica nueva e inventiva que aúna al conjunto de reivindicaciones 1 a 15 que acompaña al presente escrito es la materia de la reivindicación 1 que se refiere a una formulación farmacéutica líquida estable que comprende infliximab y un conjunto de excipientes concretos. Así el resto de las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, es decir las reivindicaciones 2 a 13, comparten todas ellas dicha característica técnica nueva e inventiva.

De la misma manera, la nueva reivindicación 14 (reivindicación 17 previa) que va dirigida a una jeringa precargada que contiene dicha formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comparte la característica nueva e inventiva y por tanto, presenta unidad de invención con las



reivindicaciones dirigidas a la formulación farmacéutica.

Adicionalmente, dado que la redacción de la nueva reivindicación 15 (reivindicación 18 original), que va dirigida a un auto-inyector, se ha modificado para adaptarla y hacerla semejante a la redacción de la nueva reivindicación 14, que el examinador ha considerado que presenta unidad de invención con el resto de reivindicaciones de formulación farmacéutica, el Solicitante respetuosamente considera que ahora, la nueva reivindicación 15 modificada, al igual que la reivindicación 14, presenta unidad de invención con el resto de reivindicaciones modificadas.

Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones 1 a 15, que acompañan al presente escrito, presentan unidad de invención, y dicha objeción ha quedado solventada.

3. Examen de Patentabilidad

3.1. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos WO2015/055757 (en adelante D1) y WO2016/151115 (en adelante D2) argumentando que:

“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una composición farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo que se une a TNF α como infliximab, polisorbato 80, un estabilizante seleccionado de sorbitol o manitol, un sistema buffer que comprende agente como fosfatos (NaH₂PO₄. 2H₂O y Na₂HPO₄.2H₂O), citratos, lisina, arginina y además, la composición comprende cloruro de sodio (Pág. 24 – 26, reiv. 1 – 26).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición



divulgada en el documento D1, consiste en que la composición de la presente invención está libre de cloruro de sodio, mientras que en las composiciones divulgadas en el documento D1 es importante la presencia de cloruro de sodio.

El efecto técnico asociado a la omisión del cloruro de sodio en la composición que comprende infliximab, corresponde a que la composición es más estable, en el sentido de que en la invención propuesta las composiciones que comprenden cloruro de sodio precipitan y gelatinizan fácilmente (Pág. 38).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición divulgada en el documento D1 para proporcionar una composición estable que comprende un anticuerpo que se une a TNF α ?

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une a TNF α (adalimumab), polisorbato 80, sacarosa y buffer de acetato (Pág. 8, Formulación 2; pág. 16, reiv. 1 – 10). De acuerdo al desarrollo de las composiciones de este documento, así como en las pruebas de estabilidad, se omite la inclusión de cloruro de sodio. Esto, porque las composiciones que comprende cloruro de sodio presentan menores índices de estabilidad con respecto a las composiciones divulgadas en el documento D2 (Formulación 1, Formulación 2, Formulación 3, particularmente la Formulación 2), de acuerdo a las pruebas desarrolladas (Tablas 4, 5 y 7; particularmente con la conclusión presentada a pie de tabla de la tabla 7, donde se evidencia mayor agregación de proteína para el ejemplo comparativo que contiene cloruro de sodio, en comparación con las Formulaciones 1, 2 y 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a omitir el cloruro de sodio según lo sugiere el documento D2, para



tenerlo en cuenta en las composiciones divulgadas en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

El Solicitante respetuosamente difiere de la opinión de la presente Oficina, y a continuación se exponen los argumentos a favor de la actividad inventiva del nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas 1 a 15 que acompañan al presente escrito.

La reivindicación 1 de la presente invención se refiere a:

1. Una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene:
 - (A) infliximab;
 - (B) un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos;
 - (C) un azúcar o su derivado; en donde el azúcar o su derivado (C) comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos, y
 - (D) un tampón que comprende acetato o histidina,en donde la formulación está libre de NaCl.

En primer lugar, es importante poner de manifiesto que en la propia descripción de la presente invención (ver página 2, párrafo 3) se menciona expresamente lo siguiente (énfasis añadido):

“Sin embargo, en el caso de las formulaciones farmacéuticas líquidas que se han descrito anteriormente que contienen NaCl o KCl como un agente isotónico, pueden surgir problemas tales como precipitación y gelatinización, y cuando la concentración del anticuerpo es tan baja como aproximadamente 50 mg/ml, la frecuencia de administración y el ciclo de administración se pueden limitar.”



Adicionalmente, también en la página 16, párrafo 3 de la presente solicitud de patente se menciona lo siguiente (énfasis añadido):

*“En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ o similar como una sal metálica. **Si la formulación farmacéutica líquida estable contiene estas sales metálicas, en la formulación se puede producir precipitación, y la formulación se puede gelatinizar y puede tener una estabilidad escasa.**”*

Además, la descripción de la presente invención también proporciona ejemplos prácticos que corroboran que la formulación líquida que comprende infliximab y el resto de ingredientes mencionados a las concentraciones reivindicadas, y carece de NaCl, es altamente estable (véanse los **Ejemplos 1 a 5** de la solicitud originalmente presentada). El Solicitante adicionalmente pone en conocimiento de la presente Oficina que la pluma o bolígrafo precargado denominado comercialmente **Remsima se corresponde con el producto de la presente invención y el mismo es comercializado en Europa.** En la ficha técnica de dicho producto (Adjuntamos para referencia del examinador como **Anexo 1** la ficha técnica o resumen de las características del producto comercial Remsima) se menciona específicamente que Remsima tiene una **estabilidad a largo plazo**, es decir, **hasta 36 meses y mantiene la estabilidad hasta 28 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C)** (véase la véase particularmente la página 81, puntos 6.3 y 6.4). Por tanto, la pluma precargada Remsima, tal y como se ha mencionado anteriormente, entra en el ámbito de protección de la nueva reivindicación 1 modificada de la presente solicitud de patente, y en consecuencia, la formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1 de la presente invención presenta los mismos efectos técnicos sorprendentes que el producto comercial Remsima, es decir, tiene una estabilidad a largo plazo, es decir, hasta 33 meses y mantiene la estabilidad hasta 28 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C).



Ninguno de los documentos citados por la presente Oficina, específicamente **D1** y **D2** revelan, sugieren o enseñan que las características técnicas de la formulación líquida estable de la reivindicación 1 de la presente invención, es decir, el conjunto de ingredientes que la conforman, conducirían a que una formulación que comprende infliximab presente una mayor estabilidad a largo plazo, sin presentar problemas de precipitación y gelatinización.

D1 simplemente recita infliximab como un anticuerpo anti-TNF α y sólo proporciona ejemplos prácticos con respecto a la estabilidad de una formulación que comprende adalimumab. Respecto a la presencia del tampón que comprende acetato o histidina, **D1** no proporciona ningún ejemplo que corrobore que dicho tampón de acetato o histidina es eficaz para estabilizar una formulación que comprende infliximab. **D1** sólo proporciona ejemplos con respecto a formulaciones que comprenden tampón citrato-fosfato o tampón succinato (véanse los Ejemplos 1 a 16 de **D1**).

D2 se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 50 mg/ml de adalimumab y simplemente proporciona ejemplos prácticos que corroboran que una formulación que comprende 50 mg/ml de adalimumab, un tampón que comprende glicina, acetato o arginina, sacarosa y polisorbato tiene una estabilidad similar al medicamento de referencia Humira® que comprende adalimumab, tampón fosfato-citrato, manitol, NaCl y polisorbato. Por otra parte, los ejemplos de **D2** muestran exclusivamente que una formulación que comprende adalimumab y tampón acetato, es comparable a efectos de estabilidad con el medicamento de referencia Humira® que comprende adalimumab y tampón fosfato-citrato. Sin embargo, **ni el tampón citrato ni el tampón fosfato estabilizan una formulación que comprende infliximab**, tal y como se demuestra en los ejemplos incluidos en la presente solicitud de patente. En concreto, una formulación que comprende infliximab y tampón citrato (es decir, el Ejemplo comparativo 3 de la presente invención) y una formulación que comprende infliximab y tampón fosfato (es decir, el Ejemplo comparativo 8 de la presente invención) mostraron precipitación y una forma parecida a la gelatina (véanse la Tabla 1 y la página 38, párrafo 1 de la presente solicitud de



patente).

Además, para demostrar que la formulación líquida de la presente invención sigue siendo altamente estable incluso cuando la concentración de infliximab supera los 200 mg/ml, los inventores llevaron a cabo un **experimento adicional** que se muestra a continuación. En dicho experimento adicional, la **concentración ensayada de infliximab fue de 220 mg/ml**, y la **concentración de tampón fue de 90 mM**.

Datos de experimentos adicionales

1. Formulación

El Solicitante realizó un experimento adicional para demostrar que también se puede lograr una estabilidad excelente incluso si la concentración del anticuerpo excede los 200 mg/ml que se mencionan en la reivindicación 1. El experimento adicional se llevó a cabo usando la formulación del Ejemplo Adicional 1 como se indica a continuación.

	Contenido de anticuerpos	Tensioactivos	Alcohol de azúcar	Tampón	pH
Ejemplo adicional 1	Infliximab 220 (mg/ml)	Polisorbato 80 0,05 % (p/v)	Sorbitol 3,8 % (p/v)	Acetato de sodio 90 mM	4,5

2. Experimento adicional

El Solicitante realizó el experimento adicional sobre la formulación del Ejemplo adicional 1 y se obtuvieron los siguientes datos. A menos que se mencione específicamente, el experimento adicional se llevó a cabo usando el mismo método que en la presente memoria descriptiva excepto por el uso de la formulación del Ejemplo adicional 1.

(1) Apariencia

Véase a continuación la evaluación de la apariencia.



5 °C											
después de 0 semanas			después de 4 semanas			después de 8 semanas			después de 12 semanas		
Muy ligerament e opalescen te	Marró n pálid o	0	Muy ligeramen te opalescen te	Marró n pálid o	0	Muy ligerament e opalescen te	Marró n pálid o	0	Muy ligeramen te opalesce nte	Marró n pálid o	0

25 °C											
después de 0 semanas			después de 4 semanas			después de 8 semanas			después de 12 semanas		
Muy ligerament e opalescent e	Marrón pálido	0	Muy ligerament e opalescent e	Marrón pálido	0	Muy ligerament e opalescent e	Marrón pálido	0	Muy ligerament e opalescent e	Marrón pálido	0

Según las tablas anteriores, se mantuvo un excelente nivel de claridad después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C. Por consiguiente, se demostró la excelente estabilidad de la formulación del Ejemplo adicional 1.

(2) Turbidez

Véase a continuación la evaluación de la turbidez.

5 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
0,0101	0,0129	0,0128	0,0142



25 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
0,0101	0,0215	0,0273	0,0413

Según las tablas anteriores, se mantuvo un nivel muy bajo de absorbancia después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C. Por consiguiente, se demostró la excelente estabilidad de la formulación del Ejemplo adicional 1.

(3) ELISA (afinidad de unión a TNF- α)

Véase a continuación la afinidad de unión a TNF- α medida por ELISA.

5 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
104 %	98 %	96 %	104 %

25 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
104 %	96 %	86 %	94 %

Según las tablas anteriores, se mantuvo un nivel muy alto de afinidad de unión a TNF- α después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C. Por consiguiente, se demostró la excelente estabilidad de la formulación del Ejemplo adicional 1.

(4) CE-SDS basado en chip (NR, % de IgG intacta)

Véase a continuación el contenido de inmunoglobulina G intacta medido por CE-SDS no



reducido.

5 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
97,85	97,76	96,79	97,56

25 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
97,85	96,88	95,21	94,91

Según las tablas anteriores, se mantuvo un nivel muy alto de contenido de inmunoglobulina G intacta después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C. Por consiguiente, se demostró la excelente estabilidad de la formulación del Ejemplo adicional 1.

(5) CE-SDS basado en chips (reducido, % de HC + LC)

Véase a continuación el contenido de cadena pesada y cadena ligera intactas medido por CE-SDS reducido.

5 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
99,64	99,55	99,60	99,70

25 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas



25 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
99,64	99,03	98,89	98,81

Según las tablas anteriores, se mantuvo un nivel muy alto de contenido de cadenas pesadas y cadenas ligeras intactas después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C. Por consiguiente, se demostró la excelente estabilidad de la formulación del Ejemplo adicional 1.

(6) IEC-HPLC (% de pico ácido)

Véanse a continuación los valores de picos medidos por cromatografía de intercambio iónico-cromatografía líquida de alto rendimiento (IEC-HPLC).

i) % de pico ácido

5 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
19,50	20,30	20,05	20,20

25 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
19,50	21,00	23,18	25,20

ii) % de pico principal



5 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
39,60	38,60	39,06	38,75

25 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	Después de 12 semanas
39,60	37,63	36,87	35,60

iii) % de pico básico

5 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
40,90	41,20	40,88	41,04

25 °C			
después de 0 semanas	después de 4 semanas	después de 8 semanas	después de 12 semanas
40,90	41,37	39,95	39,21

Según las tablas anteriores, los cambios en los porcentajes de pico ácido, pico principal y pico básico fueron todos pequeños tanto a 5 °C como a 25 °C. Por consiguiente, se demostró la excelente estabilidad de la formulación del Ejemplo adicional 1.



(7) MFI

Véase a continuación el número de partículas subvisibles medidas por MFI.

1) 5 °C

0 t								
1,00≤, <100,00 (um)	2,00≤, <100,00 (um)	5,00≤, <100,00 (um)	10,00≤, <100,00 (um)	15,00≤, <100,00 (um)	25,00≤, <100,00 (um)	40,00≤, <100,00 (um)	50,00≤, <100,00 (um)	70,00≤, <100,00 (um)
1559	703	275	78	21	2	0	0	0

después de 4 semanas								
1,00≤, <100,00 (um)	2,00≤, <100,00 (um)	5,00≤, <100,00 (um)	10,00≤, <100,00 (um)	15,00≤, <100,00 (um)	25,00≤, <100,00 (um)	40,00≤, <100,00 (um)	50,00≤, <100,00 (um)	70,00≤, <100,00 (um)
3698	1254	595	284	142	39	0	0	0

después de 8 semanas								
1,00≤, <100,00 (um)	2,00≤, <100,00 (um)	5,00≤, <100,00 (um)	10,00≤, <100,00 (um)	15,00≤, <100,00 (um)	25,00≤, <100,00 (um)	40,00≤, <100,00 (um)	50,00≤, <100,00 (um)	70,00≤, <100,00 (um)
4644	906	235	23	0	0	0	0	0

después de 12 semanas								
1,00≤, <100,00 (um)	2,00≤, <100,00 (um)	5,00≤, <100,00 (um)	10,00≤, <100,00 (um)	15,00≤, <100,00 (um)	25,00≤, <100,00 (um)	40,00≤, <100,00 (um)	50,00≤, <100,00 (um)	70,00≤, <100,00 (um)
2506	1135	555	117	22	19	19	6	0



2) 25 °C

0 t								
1,00≤, <100,00 (um)	2,00≤, <100,00 (um)	5,00≤, <100,00 (um)	10,00≤, <100,00 (um)	15,00≤, <100,00 (um)	25,00≤, <100,00 (um)	40,00≤, <100,00 (um)	50,00≤, <100,00 (um)	70,00≤, <100,00 (um)
1559	703	275	78	21	2	0	0	0

después de 4 semanas								
1,00≤, <100,00 (um)	2,00≤, <100,00 (um)	5,00≤, <100,00 (um)	10,00≤, <100,00 (um)	15,00≤, <100,00 (um)	25,00≤, <100,00 (um)	40,00≤, <100,00 (um)	50,00≤, <100,00 (um)	70,00≤, <100,00 (um)
6745	2653	1259	166	22	0	0	0	0

después de 8 semanas								
1,00≤, <100,00 (um)	2,00≤, <100,00 (um)	5,00≤, <100,00 (um)	10,00≤, <100,00 (um)	15,00≤, <100,00 (um)	25,00≤, <100,00 (um)	40,00≤, <100,00 (um)	50,00≤, <100,00 (um)	70,00≤, <100,00 (um)
4000	813	71	0	0	0	0	0	0

después de 12 semanas								
1,00≤, <100,00 (um)	2,00≤, <100,00 (um)	5,00≤, <100,00 (um)	10,00≤, <100,00 (um)	15,00≤, <100,00 (um)	25,00≤, <100,00 (um)	40,00≤, <100,00 (um)	50,00≤, <100,00 (um)	70,00≤, <100,00 (um)
8942	2299	900	214	74	18	9	0	0

Según las tablas anteriores, el número de partículas sub-visibles fue bajo después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C. Por consiguiente, se demostró la excelente estabilidad de la formulación del Ejemplo adicional 1.



(8) HIAC

Véase a continuación el número de partículas sub-visibles medidas por HIAC.

1) 5 °C

después de 0 semanas			
2,00≤(um)	5,00≤(um)	10,00≤(um)	25,00≤(um)
55	13	5	3

después de 4 semanas			
2,00≤(um)	5,00≤(um)	10,00≤(um)	25,00≤(um)
160	68	0	0

después de 8 semanas			
2,00≤(um)	5,00≤(um)	10,00≤(um)	25,00≤(um)
25	8	7	7

después de 12 semanas			
2,00≤(um)	5,00≤(um)	10,00≤(um)	25,00≤(um)
195	68	12	5

2) 25 °C

después de 0 semanas			
2,00≤(um)	5,00≤(um)	10,00≤(um)	25,00≤(um)
55	13	5	3



después de 4 semanas			
2,00≤(um)	5,00≤(um)	10,00≤(um)	25,00≤(um)
208	78	7	2

después de 8 semanas			
2,00≤(um)	5,00≤(um)	10,00≤(um)	25,00≤(um)
302	85	30	5

después de 12 semanas			
2,00≤(um)	5,00≤(um)	10,00≤(um)	25,00≤(um)
297	228	20	2

Según las tablas anteriores, el número de partículas sub-visibles fue bajo después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C. Por consiguiente, se demostró la excelente estabilidad de la formulación del Ejemplo adicional 1.

Brevemente, las conclusiones obtenidas con la formulación del Ejemplo adicional 1 fueron las siguientes:

- La formulación del Ejemplo adicional 1 mantuvo un **excelente nivel de claridad sin apenas turbidez**, después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C. poniendo de manifiesto la excelente estabilidad de la misma a las concentraciones de infliximab y tampón mencionadas.
- La formulación del Ejemplo adicional 1 **mantuvo un nivel muy alto de afinidad de unión a TNF-α, de contenido de inmunoglobulina G intacta y de contenido de cadenas pesadas y cadenas ligeras** después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C, demostrando la excelente estabilidad de la formulación a las concentraciones de infliximab y tampón mencionadas.



- La formulación del Ejemplo adicional 1 **apenas experimentó cambios en los porcentajes de pico ácido, pico principal y pico básico, y el número de partículas sub-visibles fue bajo** después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C, demostrando la excelente estabilidad de la formulación a las concentraciones de infliximab y tampón mencionadas.

Por tanto, incluso **a una alta concentración de anticuerpo (infliximab 220 mg/ml), la formulación líquida de infliximab reivindicada en la presente invención mostró baja viscosidad y una excelente estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo.** Por tanto, se ha demostrado la capacidad de conseguir una formulación estable incluso con infliximab y tampón en una amplia gama de concentraciones. **Además, dicho efecto en la excelente estabilidad de dicha formulación no puede concebirse, inferirse ni derivarse, de la información descrita en el estado de la técnica citado, D1 y/o D2.**

El Solicitante por tanto demuestra y proporciona un soporte claro en el Experimento adicional con los resultados de la Formulación del Ejemplo Adicional 1 mencionado anteriormente de que la estabilidad de almacenamiento a largo plazo de una formulación también se puede lograr incluso con una concentración de infliximab de hasta 220 mg/ml y una concentración de tampón de hasta 90 mM. Por consiguiente, se ha demostrado la capacidad de lograr una formulación estable incluso con infliximab y tampón en un amplio intervalo de concentraciones.

Adicionalmente a lo anteriormente expuesto, el Solicitante desea mencionar y demostrar que la estabilidad de una formulación difiere dependiendo del tipo de anticuerpo utilizado en la misma, aunque dicha formulación comprenda los mismos excipientes. Para demostrar dicha afirmación el Solicitante ha llevado a cabo otro experimento adicional para demostrar dicho extremo.

Específicamente, se prepararon por separado dos formulaciones, una primera formulación que comprende adalimumab y una segunda formulación que comprende infliximab, difiriendo ambas formulaciones exclusivamente en el anticuerpo anti-TNF α utilizado, ya que ambas



formulaciones comprenden los mismos excipientes y a las mismas concentraciones (acetato de sodio 10 mM, sorbitol al 5,0 %, polisorbato 80 al 0,1 % y 100 mg/ml de anticuerpo). Cada formulación se ensayó a 40°C para verificar cualquier cambio en la estabilidad de la formulación dependiendo del tipo de anticuerpo. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla siguiente:

Prueba de estabilidad en las formulaciones que comprenden adalimumab o infliximab

Ensayo	Anticuerpo	0 semana s	2 semana s	4 semana s	Variación
IEC-HPLC (% de pico ácido)	Infliximab	19,60	27,20	33,90	14,30
	Adalimumab	12,51	23,77	32,48	28,83
IEC-HPLC (% del pico principal)	Infliximab	38,70	34,40	31,80	6,90
	Adalimumab	67,15	56,35	48,64	25,52
SEC-HPLC (% de APM)	Infliximab	1,09	1,04	1,04	-0,05
	Adalimumab	0,29	0,45	0,64	0,53
SEC-HPLC (% del pico principal)	Infliximab	98,91	98,54	98,14	0,77
	Adalimumab	99,67	96,33	95,80	4,30
SEC-HPLC (% de BPM)	Infliximab	0,00	0,43	0,82	0,82
	Adalimumab	0,04	3,23	3,56	3,77

* APM: alto peso molecular / BPM: bajo peso molecular

Como se muestra en la **Tabla** anterior, el aumento en el porcentaje del pico ácido y la reducción en el porcentaje del pico principal fueron más pronunciadas en la formulación de adalimumab de



acuerdo con los resultados de la IEC-HPLC. Además, el aumento en el porcentaje de APM (alto peso molecular) y el aumento en el porcentaje de BPM (bajo peso molecular) fueron más pronunciados en la formulación de adalimumab de acuerdo con los resultados de la SEC-HPLC. La reducción en el porcentaje del pico principal también fue más pronunciada en la formulación de adalimumab.

Por consiguiente, los **resultados mostrados en la Tabla anterior demuestran claramente que las formulaciones que tienen la misma composición pueden tener propiedades completamente diferentes dependiendo del tipo de anticuerpo que comprendan**. En particular, la formulación de la presente invención mostró propiedades superiores en cuanto a estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo cuando contenía infliximab en lugar de adalimumab.

Dichos resultados experimentales respaldan aún más el argumento del Solicitante de que el estado de la técnica citado por la presente Oficina, **D1 y D2 no enseñan ni dirigen** al experto en la materia a desarrollar una formulación farmacéutica que comprende infliximab y el resto de ingredientes de la nueva reivindicación 1, en donde dicha formulación es altamente estable, sin llevar a cabo una ardua experimentación, y más cuando todos los ejemplos descritos en los documentos **D1 y D2** del estado de la técnica citados, divulgan formulaciones farmacéuticas que comprenden adalimumab, un anticuerpo completamente diferente del infliximab de la presente invención, que presenta un comportamiento peor en cuanto a estabilidad respecto al infliximab, tal y como se ha demostrado en los resultados mostrados en el presente documento, ver Tabla anteriormente mostrada.

Además, **D1 y D2 tampoco** divulgan **ni** enseñan que una combinación de excipientes específicos sea eficaz para estabilizar una formulación farmacéutica que comprende infliximab.

En consecuencia, la formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1 que tiene una constitución técnica:



- (i) que incluye infliximab (**anticuerpo anti-TNF α específico**),
- (ii) que incluye un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitano polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato de sodio o una mezcla de dos o más de ellos (**determinado tipo de tensioactivo**),
- (iii) que incluye un azúcar o su derivado seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, manitol, sacarosa, trehalosa o una mezcla de dos o más de ellos (**determinado tipo de azúcar**),
- (iv) que incluye un tampón que comprende acetato o histidina (**tampón específico**); y
- (v) que **no** comprende **NaCl**;

presenta una **excelente estabilidad de almacenamiento, sin mostrar problemas de precipitación, viscosidad y gelatinización, gracias a la combinación de dichas características técnicas (i) a (v), que en ningún momento se divulgan, ni se enseñan, ni se sugiere en ninguno de los documentos del estado de la técnica citados, concretamente D1 y/o D2.**

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al **problema técnico** planteado en la presente invención de buscar **formulaciones farmacéuticas líquidas que presenten una alta estabilidad de almacenamiento a largo plazo sin presentar problemas de precipitación, viscosidad o gelatinización, no** tendría **ninguna razón, ni ninguna expectativa de éxito para, partiendo de las enseñanzas de D1, solo o en combinación con las enseñanzas de D2, de llegar a la formulación de la reivindicación 1** que comprende infliximab, un tampón de acetato o histidina, junto con un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico o una



mezcla de dos o más de ellos; un azúcar o su derivado, en donde el azúcar o su derivado comprenden sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos, y que debe necesariamente carecer de NaCl, ya que **ninguno** de los documentos **D1 y/o D2**, solos o en cualquiera de sus combinaciones enseñan o sugieren la formulación farmacéutica líquida estable de la presente invención, con las ventajas anteriormente descritas.

No hay duda a la luz de la información y ejemplos incluidos en la solicitud originalmente presentada, así como en los ejemplos y experimentos adicionales presentados en el presente escrito de que las composiciones de la invención tal y como se reivindican en la reivindicación 1, presentan una estabilidad incrementada a largo plazo respecto de composiciones del estado de la técnica y dicho efecto técnico es un efecto sorprendente que no puede esperarse de manera obvia del estado de la técnica citado.

Por tanto, la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes, directa o indirectamente, es decir las reivindicaciones 2 a 15, todas ellas basadas en las características técnicas anteriormente mencionadas, son inventivas a la luz de los documentos del estado de la técnica citados. Por todo lo anterior, el Solicitante respetuosamente solicita que la presente invención sea considerada inventiva a la luz del estado de la técnica citado.

Por todos los motivos anteriormente mencionados, el Solicitante respetuosamente considera que la materia objeto de las reivindicaciones 1-15 que acompañan al presente escrito cumplen con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial y, en consecuencia, solicita que se conceda una patente para la presente invención.

4. Conclusiones

En consecuencia, por todas las razones aquí expuestas, el Solicitante respetuosamente considera subsanadas las objeciones con el nuevo conjunto de reivindicaciones y los argumentos ahora presentados. Por lo tanto, le pedimos amablemente al examinador que



considere su opinión y conceda la patente para la presente invención, por lo que queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria de la solicitud.
Capítulo reivindicatorio modificado en control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.
Anexo 1

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene:
 - (A) infliximab;
 - (B) un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos;
 - (C) un azúcar o su derivado; en donde el azúcar o su derivado (C) comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos, y
 - (D) un tampón que comprende acetato o histidina, en donde la formulación está libre de NaCl.
2. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1, en la que el infliximab (A) está contenido a una concentración de 10 a 200 mg/ml.
3. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el tensioactivo (B) comprende polisorbato, poloxámero, o una mezcla de los mismos.
4. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el tensioactivo (B) comprende polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, o una mezcla de dos o más de los mismos.

5. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el tensioactivo (B) comprende polisorbato 80.
6. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el tensioactivo (B) está contenido a una concentración de un 0,02 a un 0,1 % (p/v).
7. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el azúcar o su derivado (C) está contenido a una concentración de un 1 a un 10 % (p/v).
8. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el tampón (D) comprende acetato.
9. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el tampón (D) tiene una concentración de 1 a 50 mM.
10. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene un pH de 4,0 a 5,5.

~~11. — La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la formulación está además libre de ácido aspártico, lisina, arginina, o mezclas de los mismos.~~

1112. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a

1011, en la que la formulación además está libre de KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄, o mezclas de los mismos.

1213. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 1112, que está además libre de un agente quelante.

1314. Una formulación farmacéutica líquida estable, que comprende:

(A) de 90 a 145 mg/ml de infliximab;

(B) de un 0,02 a un 0,1 % (p/v) de un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos;

(C) de un 1 a un 10 % (p/v) de un azúcar o su derivado, en donde el azúcar o su derivado (C) comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos; y

(D) de 1 a 50 mM de un tampón que comprende acetato o histidina, en donde la formulación está libre de NaCl.

~~15. — La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que es para administración subcutánea.~~

~~16. — La formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que no se somete a una etapa de reconstitución, una etapa de dilución, o ambas, antes de su uso.~~

1417. Una jeringa precargada llenada con la formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1316.

1518. Un auto-inyector que incluye en el mismo ~~la-una~~ jeringa precargada llenada con la formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13~~de la reivindicación 17~~.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene:
 - (A) infliximab;
 - (B) un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos;
 - (C) un azúcar o su derivado; en donde el azúcar o su derivado (C) comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos, y
 - (D) un tampón que comprende acetato o histidina, en donde la formulación está libre de NaCl.
2. La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1, en la que el infliximab (A) está contenido a una concentración de 10 a 200 mg/ml.
3. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el tensioactivo (B) comprende polisorbato, poloxámero, o una mezcla de los mismos.
4. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el tensioactivo (B) comprende polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, o una mezcla de dos o más de los mismos.

5. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el tensioactivo (B) comprende polisorbato 80.
6. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el tensioactivo (B) está contenido a una concentración de un 0,02 a un 0,1 % (p/v).
7. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el azúcar o su derivado (C) está contenido a una concentración de un 1 a un 10 % (p/v).
8. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el tampón (D) comprende acetato.
9. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el tampón (D) tiene una concentración de 1 a 50 mM.
10. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene un pH de 4,0 a 5,5.
11. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la formulación además está libre de KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄, o mezclas de los mismos.
12. La formulación farmacéutica líquida estable de las reivindicaciones 1 a 11,

que está además libre de un agente quelante.

13. Una formulación farmacéutica líquida estable, que comprende:

(A) de 90 a 145 mg/ml de infliximab;

(B) de un 0,02 a un 0,1 % (p/v) de un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos;

(C) de un 1 a un 10 % (p/v) de un azúcar o su derivado, en donde el azúcar o su derivado (C) comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos; y

(D) de 1 a 50 mM de un tampón que comprende acetato o histidina, en donde la formulación está libre de NaCl.

14. Una jeringa precargada llenada con la formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Un auto-inyector que incluye en el mismo una jeringa precargada llenada con la formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0013689
Recibo: 23-164370
Fecha: 03/04/2023

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 810369
CUS: 2004674540

Patente PCT
FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE, QUE CONTIENE UN ANTICUERPO O SU FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO; UN TENSIOACTIVO; UN AZÚCAR O SU DERIVADO; Y UN TAMPÓN QUE COMPRENDE ACETATO O HISTIDINA

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