

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 LÍQUIDA ESTABLE DE ETANERCEPT, UN BUFFER DE HISTIDINA O SUCCINATO, POLISORBATO 80 Y MANITOL

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

Fecha de solicitud: 28 de abril de 2020

RESPUESTA A 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 No. **3857**, notificado el 10 de marzo de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones, cuya única modificación con respecto al presentado el 12 de enero de 2023 es que se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada para reemplazar el enlace gramatical “*consiste de*” por “*comprende*”.

Cabe destacar que dicha modificación se ajusta completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. 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, respetuosamente me permito manifestar lo siguiente:

En primer lugar, me permito indicar que, siguiendo la sugerencia del Examinador, la reivindicación 1 fue modificada para reemplazar el enlace gramatical “*consiste de*” por “*comprende*” y así superar la objeción al respecto.

Por otro lado, frente a lo señalado por el Examinador respecto a que “*(...) las características de la reivindicación 2 son esenciales e imprescindibles para el desarrollo de la invención propuesta, por lo tanto, estas deberían ser parte de la reivindicación principal 1*”, amablemente me permito resaltar que no es cierto que la presencia de sacarosa o trehalosa en la formulación reclamada sea “esencial e imprescindible” para el desarrollo de la invención propuesta puesto que, como se puede observar en la tabla 1 de la descripción actualmente presentada y como se explicó en respuesta al primer examen de patentabilidad, la concentración de sacarosa o trehalosa en las formulaciones puede ser de 0%, es decir, dicho agente estabilizador puede o no puede estar presente en la formulación y, por esta razón, se incluyó como una modalidad opcional de la invención en el capítulo reivindicatorio.

Además, el Examinador se contradice al afirmar lo anterior ya que, como se observa en el primer párrafo de la página 6 del oficio que aquí se contesta, claramente se ha reconocido que “*(...) con relación a la concentración del 0% de sacarosa o trehalosa (...), esta Oficina le asiste la razón al solicitante*”, es decir, se ha aceptado que la concentración de 0% implica que la sacarosa o trehalosa puede o no puede estar presente en la formulación, por lo que incluir esta característica opcional en la reivindicación 1 generaría una falta de claridad.

Asimismo, es importante tener en cuenta que en el segundo párrafo de la página 31 de la descripción actualmente presentada se menciona claramente que “*[l]os resultados experimentales mostraron que las formulaciones líquidas candidato basadas en sistemas de histidina y succinato permiten mantener, e incluso incrementar, la estabilidad física de Etanercept mientras se mantiene su identidad fisicoquímica, cuando se utilizan en combinación con polisorbato, manitol y en presencia o ausencia de sacarosa o trehalosa, a un pH de 6.3*”

(énfasis añadido). Por lo tanto, restringir la reivindicación 1 a la presencia obligatoria de sacarosa o trehalosa como ha propuesto el Examinador en su concepto técnico sería innecesario e injusto para el Solicitante.

Por consiguiente, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

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

En respuesta a las objeciones de claridad de las descripción planteadas por el Examinador en el oficio que aquí se contesta, respetuosamente me permito manifestar lo siguiente:

Amablemente me permito solicitar a ese Despacho que se tenga en cuenta que la descripción debe contener la información técnica suficiente para que la persona medianamente versada en la materia sea capaz de poner en práctica (o reproducir) la invención sin necesidad de realizar un esfuerzo inventivo, es decir, no es necesario presentar ejemplos relativos a todas y cada una de las modalidades particulares de la invención para que la suficiencia de la descripción sea reconocida, como da a entender el Examinador en su concepto técnico.

Contrario a la opinión del Examinador, la solicitud en estudio sí efectúa una divulgación clara y completa de la invención para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla, ya que la descripción actualmente presentada proporciona numerosos ejemplos (tablas 1 a 6) que demuestran que las formulaciones de la presente invención presentan la estabilidad, agregación y Tm deseadas. Si bien las tablas agrupan en rangos las concentraciones de los componentes y los resultados, esto no es impedimento para que un experto en la materia pueda poner en práctica la invención haciendo uso de su conocimiento técnico general.

Ni la Decisión 486, ni los lineamientos locales de patentabilidad, imponen una forma específica en la que los ejemplos deban ser presentados. El Solicitante simplemente optó por agrupar los ensayos similares en composición, y proporcionar rangos de concentraciones y resultados, con el fin de evitar una extensa cantidad de tablas y resultados que dificulten comprender el efecto técnico obtenido. Esta forma de presentación de datos no constituye una falta de claridad ni

tampoco una divulgación incompleta de la materia, ni mucho menos impide al experto poner en práctica la invención. De hecho, los rangos de concentración establecidos para los componentes de las formulaciones suponen un límite claro para el alcance de la invención que de ninguna manera requeriría esfuerzo inventivo para ser reproducido por una persona versada en la materia.

Por ejemplo, la tabla 3 de la descripción actualmente presentada 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 presentado junto con la respuesta al primer examen de patentabilidad, 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, 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 la actividad inventiva frente a los documentos del estado de la técnica citados en el oficio que aquí se contesta.

El Examinador señala que “(...) aunque se especifiquen las concentraciones de los buffer y del polisorbato 80 en el anexo 1, aún no se define cual es la concentración del manitol en las formulaciones de optimización de la Tabla 3, ni tampoco cual es la composición cualitativa y cuantitativa de las formulaciones de la Tabla 1 del estudio exploratorio”; no obstante, esto no es necesario por lo discutido arriba. Por ejemplo, una persona versada en la materia sería capaz de identificar fácilmente la cantidad de manitol necesaria para cumplir con el requerimiento de “Manitol cbp 1 a 7 % o 250-350 mOsm/Kg” mencionado en dicho ANEXO 1.

Finalmente, con respecto a los comentarios del Examinador relacionados con la comparación de los resultados de la invención con la formulación comercial, amablemente me permito subrayar que los ensayos pretenden ilustrar que las formulaciones de la presente invención se comportan de manera similar a aquellas formulaciones comerciales. No es necesario que todos los ejemplos presenten un comportamiento superior al de la formulación comercial. Por

ejemplo, una formulación que tenga una composición completamente diferente a una conocida, pero que presente un comportamiento comparable en términos de estabilidad, ya constituye un objeto nuevo e inventivo a la luz de nuestra práctica local. En vista de todo lo anterior, respetuosamente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción en cuanto a la supuesta falta de claridad de la descripción sea retirada.

IV. 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
D3 ¹	WO2014011672	<i>“Etanercept formulations exhibiting marked reduction in sub-visible particles”</i>	16 de enero de 2014
D4 ²	WO2014177548	<i>“Alternative formulations for TNFR:Fc fusion polypeptides”</i>	6 de noviembre de 2014

V. 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 D3 y D4. No obstante, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo con lo anterior, al menos por las siguientes razones:

5.1. El Examinador ha realizado un análisis retrospectivo para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud

De acuerdo con nuestra práctica local, el principal objetivo de la evaluación del nivel inventivo de una solicitud de patente es establecer si la invención reivindicada habría sido obvia para la persona versada en la materia en la fecha de prioridad, considerando las enseñanzas de los documentos del estado de la técnica. Específicamente, el Artículo 18 de la Decisión 486

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049916504/publication/WO2014011672A1?q=WO2014011672>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050732113/publication/WO2014177548A1?q=WO2014177548>

establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

No obstante, parece que el análisis del Examinador se ha basado en comparar la divulgación del Solicitante con enseñanzas dispersas de los documentos del estado de la técnica citados mediante los cuales, en su opinión, la invención reivindicada podría haberse armado “obviamente”. Sin embargo, esta no es la forma adecuada de evaluar el nivel inventivo de una solicitud porque los indicios o sugerencias que hubieran conducido a la invención reivindicada deben provenir del estado de la técnica o del conocimiento general del experto en la materia en la fecha de prioridad, en lugar de ser opiniones del Examinador sobre lo que “podría” haberse hecho. En otras palabras, el Examinador no puede beneficiarse del conocimiento que ofrece retrospectivamente la presente solicitud porque el análisis debe realizarse desde la perspectiva del experto en la materia en la fecha de prioridad.

En este sentido, me permito hacer énfasis en que el análisis retrospectivo realizado en el oficio que aquí se contesta es evidente porque el Examinador afirma que *“(…) se encontró al documento D3, que prueba específicamente una formulación estable de etanercept, con valores inferiores en el porcentaje de agregados, que contiene todos los componentes de la formulación reclamada en la solicitud, a excepción de la solución amortiguadora de histidina o succinato (…)”*, lo cual no es cierto ya que las formulaciones de D3 que el Examinador toma como base para elegir este documento como “el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1”, a saber, la formulación P1:5 y la formulación 1:10 divulgadas en la página 52 de dicho documento, no solo no comprenden una solución amortiguadora de histidina o succinato, sino que además incluyen trehalosa y sacarosa como agentes estabilizadores adicionales, respectivamente.

Lo anterior es una gran diferencia que no debe ignorarse puesto que, como cualquier persona versada en la materia reconocería, la presencia o ausencia de un componente en una formulación farmacéutica puede cambiar totalmente su estabilidad y actividad biológica. Si dicha persona hubiera tomado como referencia las formulaciones P1:5 y 1:10 de D3, obligatoriamente hubiera tenido que considerar la inclusión de trehalosa o sacarosa en la formulación, ya que la estabilidad “a largo plazo, por dos años o más” (que según el Examinador

se revela en las líneas 14 y 15 de la página 52 de D3) se logra estabilizando dichas composiciones con manitol en combinación con trehalosa o sacarosa.

Por otro lado, teniendo en cuenta que en el párrafo que conecta las páginas 133 y 134 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de ese Despacho se indica que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando *“(...) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”*, me permito resaltar que D4 no habría solucionado las deficiencias de D3 de manera que se hubiera llegado obviamente a la formulación reclamada, toda vez que la formulación F7 y la formulación F8 divulgadas en la página 12 de D4 (que el Examinador utiliza como referencia para asegurar que dicho documento sugiere la inclusión de una solución amortiguadora de histidina o succinato) no solo no comprenden polisorbato 80 ni manitol, sino que además incluyen sacarosa, NaCl y glicina (en el caso de F7).

Por su parte, en el segundo párrafo de la página 138 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de ese Despacho se establece además que: *“Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente”*. No obstante, ¿cómo habría existido alguna probabilidad razonable de éxito de obtener la formulación reclamada si las composiciones de D3 y D4 requieren ingredientes totalmente diferentes para lograr su efecto técnico?

Para el Examinador lo anterior parece “obvio” porque conoce de antemano la materia que se está reclamando y pretende desestimarla usando enseñanzas dispersas de D3 y D4, la cual es una forma de estudiar el nivel inventivo inaceptable ya que se trata de un análisis retrospectivo; el hecho de que los documentos citados mencionen en alguna parte de su texto los componentes de la formulación reclamada no significa que habrían sugerido su combinación como reivindica el Solicitante ni sus concentraciones específicas.

Como se explicó anteriormente, si una persona normalmente versada en la materia hubiera tomado como referencia las composiciones sugeridas por D3 y D4, de ninguna manera habría llegado a una formulación que comprenda etanercept en una concentración de 50 mg/mL, una solución amortiguadora de histidina o succinato en una concentración de 10 a 30 mM, polisorbato 80 en una concentración de 0.05 a 0.15% en peso, manitol en una concentración de 1 a 7% y agua estéril.

5.2. La formulación reivindicada es inventiva sobre los documentos D3 y D4

D3 divulga formulaciones líquidas para TNFR:Fc, con la siguiente composición que comprende:

- Formulación: P1:5
 - 50.0 mg/mL de etanercept
 - 4 % de trehalosa
 - 2 % de manitol
 - 0.02 % de polisorbato 80
- Formulación: 1:10
 - 50.0 mg/mL de etanercept
 - 25 mM de fosfato de sodio
 - 5 % de sacarosa
 - 2 % de manitol
 - 0.02 % de polisorbato 80

La afirmación de que *“puede comprender amortiguadores de histidina o succinato”* son supuestos que no fueron demostrados en D3 y que de ninguna manera permiten que dicha información lleve o conduzca a la elaboración o concepción de la formulación reclamada en la presente solicitud.

El documento D3 está enfocado a generar composiciones farmacéuticas acuosas que contienen etanercept y un estabilizador con el objetivo de reducir la cantidad de partículas subvisibles. Entre los estabilizadores utilizados con este propósito se encuentran, agentes tensioactivos, aminoácidos, iones metálicos, xilitol, cloruro de sodio, meglumina, azúcares, polioles y combinaciones entre ellos.

Sin embargo, D3 es un documento meramente teórico e hipotético donde se divulgan infinidad de formulaciones resultado de infinidad de combinaciones hipotéticas ya que la mismas no fueron evaluadas experimentalmente y de las que se evaluaron, sólo se consideró la proporción de partículas subvisibles.

El mismo autor de D3 acepta que dichas composiciones son hipotéticas y teóricas ya que, después de citar a las formulaciones P1:5 y 1:10, establece que:

“La composición puede ser probada para la estabilidad a largo plazo, y la bioactividad puede medirse en el mismo modo como se discutió para el Ejemplo 1A. El análisis de Flowcam se puede usar para evaluar las partículas subvisibles.

***Se cree que la composición será estable por el periodo de dos años o más”** (énfasis añadido).*

Ante tal manifestación de posibilidades del mismo autor de D3, sólo se puede concluir que dichas formulaciones son hipotéticas y que se desconoce si las mismas son factibles y con el efecto biológico alegado.

Por tanto, ante la deficiencia de carga experimental, este documento de ninguna manera puede ser un documento que guie o conduzca a la formulación actualmente reclamada en la presente solicitud ya que no se divulgan características técnicas que soporten a las mismas y además se desconoce si dichas formulaciones van a ser funcionales y viables para mantener estable al etanercept.

Por otra parte, suponiendo, sin conceder, que dichas formulaciones del D3 sean funcionales, es claro que la P1:5 carece de un sistema de amortiguamiento que en el caso de la formulación de la presente solicitud es el sistema de histidina o succinato. La formulación de D3 va a resultar en una composición que no tiene capacidad de amortiguamiento y por tanto el pH va a ser variable y como consecuencia dará por resultado una formulación inestable.

Es evidente que la formulación P1:5 es desventajosa en relación con la formulación de la presente solicitud.

De la misma manera, D3 describe una formulación teórica en la que se desconoce si el etanercept permanece inestable o estable ya que no hay evidencia experimental de que dicha formulación sea funcional.

Esta formulación, 1:10, utiliza fosfato de sodio como sistema de amortiguamiento y sacarosa como agente estabilizante, mientras que la formulación de la presente invención contiene histidina o succinato como sistema de amortiguamiento y no se utiliza sacarosa ya que la formulación es estable en ausencia de ese azúcar, lo que una vez más demuestra que un menor número de componentes permite obtener una formulación de etanercept estable y funcional.

De esta manera, me permito destacar que el documento D3 no establece ninguna ventaja técnica para la formulación líquida denominada 1:10. De hecho, D3 presenta evidencia de un mayor porcentaje de impurezas de la formulación 1:10 en comparación con la formulación líquida de Enbrel®. Esto es, un menor contenido porcentual de monómero (etanercept intacto) al término de un almacenamiento por dos semanas a 40 °C.

Respecto al documento D4, éste divulga formulaciones líquidas estables para TNFR:Fc, dentro de las formulaciones divulgadas se encuentra la formulación líquida F7 que comprende 50,0 mg/mL de etanercept, 28 mM de histidina/HCl, 90 mM de NaCl, 10 mg/mL de sacarosa, 6 mg/mL de glicina, pH 6.3, así como la formulación líquida F8 que comprende 50,0 mg/mL de etanercept, 22 mM de succinato, 90 mM de NaCl, 10 mg/mL de sacarosa, pH 6.3 (página 12, líneas 30-34). En el documento D4 se menciona que dichas formulaciones líquidas además pueden comprender uno o más excipientes, como manitol (página 10, línea 11; reivindicación 11) y polisorbato 80 (página 10, línea 16; reivindicación 11).

D4 divulga información relacionada con formulaciones líquidas que contienen la proteína de fusión etanercept. Sin embargo, estas formulaciones no cuentan con las características únicas de la formulación descrita en la presente solicitud, ya que la presente comprende un conjunto de excipientes, que si bien conocidos, no existen registros de que hayan sido utilizados en la combinación descrita.

La combinación propuesta ofrece ventajas adicionales, como un porcentaje de impurezas disminuido y una termoestabilidad incrementada en relación con la formulación líquida de

Enbrel®. Adicionalmente, la formulación reclamada en la presente solicitud mantiene la identidad fisicoquímica y potencia biológica del principio activo, etanercept, así como la estabilidad en condiciones aceleradas (hasta 6 meses a 5 ± 3 °C) y a largo plazo (hasta 12 meses a ≤ -40 °C) (como se explica más adelante en el presente memorial). Finalmente, la formulación de la presente solicitud hace uso de un menor número de excipientes que las formulaciones descritas en el estado de la técnica, de manera que se reduce su complejidad, interacciones con la proteína activa y costo de elaboración además de incrementar la estabilidad, como se mencionó anteriormente.

5.3. La invención reivindicada no habría sido obvia para el experto en la materia a la luz de los documentos D3 y D4

Con el objetivo de profundizar aún más en favor del nivel inventivo de la presente solicitud, me permito manifestar lo siguiente:

La formulación descrita en la presente solicitud comprende:

- Etanercept en alta concentración (20 a 100 mg/mL)
- Histidina o succinato de 10 a 50 mM como solución amortiguadora de pH (que mantiene un pH en el intervalo de 5.8 a 6.8)
- Polisorbato de 0.05 a 0.50% como agente surfactante
- Sacarosa o trehalosa de 0 a 2 % como agente estabilizador
- Manitol de 1 a 7 % o c.b.p. 250 a 350 mOsm/kg como agente tonificante
- Agua estéril

Mientras que D4 divulga formulaciones líquidas que contienen Etanercept y medularmente los siguientes componentes y características:

- Etanercept;
- una sal (cloruro de sodio), en una concentración de 80 a 130 mM;
- un excipiente (trehalosa, sacarosa, o una combinación de los mismos), en donde la sacarosa está a una concentración de 5 a 80 mg/mL;
- otros excipientes (lactosa, glicerol, xilitol, sorbitol, manitol, maltosa, glucosa, albúmina sérica bovina, hemaglutinina recombinante, dextrano, etc.);

- una solución amortiguadora de pH (fosfato de sodio, fosfato de potasio, citrato de sodio o fosfato, ácido succínico, ácido maléico, acetato de amonio, tris, acetato, dietanolamina, histidina, o una combinación de los mismos), en una concentración de 15 a 100 mM;
- un pH de 6.0 a 7.0

De manera particular, este documento divulga varias formulaciones con las siguientes composiciones específicas:

- Etanercept a 50 mg/mL, solución amortiguadora de pH de succinato 22 mM, cloruro de sodio 90 mM, sacarosa 10 mg/mL, y un pH de 6.3
- Etanercept a 50 mg/mL, solución amortiguadora de pH de fosfato de sodio 25 mM, cloruro de sodio 90 mM, sacarosa 34 mg/mL, y un pH de 6.3

Sin embargo, es importante señalar que D4 solo demuestra parcialmente, a través de ejemplos, los componentes y características de las formulaciones líquidas divulgadas y reclamadas.

En el ejemplo 2 descrito en D4, se divulgan las siguientes dos formulaciones líquidas de Etanercept, relacionadas con la presente invención:

- Formulación F7
Etanercept a 50 mg/mL
Solución amortiguadora de pH de histidina/HCl a 28 mM
Cloruro de sodio a 90 mM
Sacarosa a 10 mg/mL
Glicina a 6 mg/mL
pH 6.3
- Formulación F8
Etanercept a 50 mg/mL
Solución amortiguadora de pH de succinato a 22 mM
Cloruro de sodio a 90 mM
Sacarosa a 10 mg/mL
pH 6.3

Primeramente, y como resulta evidente, la formulación de la presente solicitud es diferente a todas las formulaciones para Etanercept con composición específica divulgadas en D4. La formulación que describe el Solicitante comprende Etanercept en alta concentración (20 a 100 mg/mL); histidina o succinato de 10 a 50 mM como amortiguador de pH (que mantiene un pH en el intervalo de 5.8 a 6.8); polisorbato como agente surfactante; sacarosa o trehalosa de 0 a 2 % como agente estabilizador y no contiene glicina; manitol de 1 a 7 % o c.b.p. 250 a 350 mOsm/kg como agente tonificante y no contiene cloruro de sodio.

En segundo lugar, las formulaciones descritas en D4 no se encuentran soportadas por ninguna evidencia experimental o ejemplo, es decir, carecen de descripción detallada, por lo que una persona experta en la técnica de formulaciones farmacéuticas no podrá llevar a cabo la invención por la simple lectura de la patente.

También, es muy importante considerar que la simple adición aleatoria de manitol y polisorbato a las formulaciones divulgadas por D4 sin haber probado o documentado su estabilidad no es materia concluyente de D4, y queda pendiente si las formulaciones hipotéticas que contienen Etanercept son o no estables.

En cambio, las formulaciones divulgadas en la presente solicitud mostraron un porcentaje de impurezas disminuido (hasta -80 %), una termoestabilidad incrementada (hasta + 0.5 °C) y una potencia relativa de Etanercept en el intervalo de 80 a 125 % respecto a la formulación líquida de Enbrel®, lo que confirmó que Etanercept conserva su actividad e identidad biológica en las formulaciones reclamadas.

Lo anterior permitió anticipar una solución con un tiempo de estabilidad más prolongado, lo que se traduce en un mayor tiempo de vida de anaquel. Esto fue confirmado mediante estudios de estabilidad adicionales como, por ejemplo, un estudio de estabilidad acelerada (hasta 6 meses a 5 ± 3 °C) y a largo plazo (hasta 12 meses a ≤ -40 °C) llevado a cabo en tres lotes diferentes de la formulación reclamada en la presente solicitud. Se confirmó la estabilidad en ambas condiciones ya que los atributos evaluados: descripción, identidad, pureza, potencia, contenido y carga biológica se encontraron dentro de especificación (se adjunta una copia de estos resultados para su inmediata referencia).

A diferencia de D4, la solicitud en estudio presenta un conjunto de resultados más robusto. Es decir, a mayor cantidad de tiempos, lotes, condiciones y análisis indicativos de estabilidad, mayor es la certeza de la capacidad de la formulación para mantener la identidad fisicoquímica y biológica de Etanercept y de sus ventajas sobre otras formulaciones que son diferentes y que son parte del estado de la técnica.

Cabe destacar que una generalización universal de estrategias para lograr la estabilización de proteínas no ha sido exitosa a la fecha³. Es decir, la combinación de excipientes y su concentración debe ser probada experimentalmente para evaluar y confirmar la compatibilidad con las propiedades físicas y químicas de Etanercept, de manera tal que puedan mantener la solubilidad, estabilidad y actividad biológica de la proteína.

Predecir *a priori* la alteración de propiedades farmacéuticas causadas por rutas de degradación es difícil y debe ser determinado para cada proteína caso por caso⁴. Debido a que cada proteína es diferente y reacciona diferente con diferentes tipos de excipientes, la selección de los excipientes apropiados para una formulación en particular es una tarea compleja y retadora. Algunos excipientes pueden ser efectivos en una formulación y causar degradación y agregación de proteína en otra. La selección de los excipientes correctos para estabilizar una proteína debe tomar en cuenta comportamientos de degradación física y química altamente complejos, así como las influencias multifuncionales que cada excipiente tiene sobre la estabilidad de proteína³.

En conclusión, la sensibilidad e imprevisibilidad de la estabilidad de proteínas requiere un esfuerzo significativo para encontrar la composición de la formulación óptima para maximizar la estabilidad a largo plazo⁵.

Por todo lo anterior, y de manera contraria a la objeción expuesta por el Examinador, no se puede considerar que un técnico en la materia podría incorporar los excipientes manitol y polisorbato a las formulaciones divulgadas en el documento D4, sin necesidad de un esfuerzo inventivo y, mucho menos, con una expectativa razonable de éxito.

³ Challener CA. Excipient selection for protein stabilization. Pharm Technol. 2015;3:s35-s39.

⁴ Cleland JL, Powell MF, Shire SJ. The development of stable protein formulations: a close look at protein aggregation, deamidation, and oxidation. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 1993;10(4):307-77.

⁵ Wang W, Ohtake S. Science and art of protein formulation development. Int J Pharm. 2019;568:118505.

Los argumentos anteriores demuestran que la formulación de la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo, ya que a partir de los documentos D3 y D4 no es predecible ni es obvia la presente invención debido a que los datos experimentales ofrecidos por el Solicitante muestran ventajas fisicoquímicas y biológicas de la formulación con respecto a las formulaciones reportadas en D3 y D4, dichas diferencias ventajosas son un indicativo de actividad inventiva por parte de los inventores al desarrollar la presente formulación.

5.4. Conclusiones respecto al nivel inventivo de la presente solicitud

Ante una mayor cantidad de pruebas y análisis indicativos de estabilidad, mayor es la certeza de la capacidad de la formulación para mantener la identidad fisicoquímica y biológica de etanercept en condición nativa o expuesto a una variedad de condiciones de estrés, y de sus ventajas sobre otras formulaciones.

Adicionalmente, la formulación reclamada en la presente solicitud mantiene la identidad fisicoquímica y potencia biológica del principio activo, etanercept, así como la estabilidad en condiciones aceleradas (hasta 6 meses a 5 ± 3 °C) y a largo plazo (hasta 24 meses a ≤ -40 °C).

Nuevamente, me permito reiterar al Examinador que la formulación de la presente solicitud hace uso de un menor número de excipientes en relación con las formulaciones descritas en el estado de la técnica, de manera que se reduce su complejidad, interacciones con la proteína activa y costo de elaboración además de incrementar la estabilidad, como se mencionó anteriormente.

De acuerdo con lo anterior y derivado de las enseñanzas de D3 y D4, es posible concluir que la formulación reclamada no es derivable ni obvia a partir de dichos documentos ya que varios de los componentes presentes en la formulación de esta solicitud contienen características que le permiten al etanercept permanecer estable, con menos impurezas y por un lapso mayor de tiempo.

Por tanto, los argumentos anteriores demuestran que la formulación de la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que ninguno de los documentos D3 y D4 revelan

las formulaciones reclamadas en la presente solicitud y en el capítulo reivindicatorio modificado adjunto a este memorial.

Por otra parte, de los documentos D3 y D4 no es predecible ni se deduce la presente invención debido a que los datos experimentales ofrecidos por el Solicitante muestran ventajas fisicoquímicas y biológicas de la formulación con respecto a las formulaciones reportadas en D3 y D4; dichas diferencias ventajosas son un indicativo de actividad inventiva por parte de los inventores al desarrollar la presente formulación.

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 D3 y D4, 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.

VI. 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.

VII. ANEXOS

- 7.1.** Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones.
- 7.2.** Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.
- 7.3.** Resultados del estudio de estabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908