

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2023/0002915**, solicitud de patente de invención a favor de **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.** Título: **COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS DE PROTEÍNA**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 6357 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 18 de abril de 2023.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- La reivindicación 1 ha sido modificada para incluir la etapa de (a) atomizar la solución acuosa mediante secado por aspersión y para mencionar que el polvo farmacéutico formulado no se somete a secado secundario. Adicionalmente las unidades de mg/mL han sido adicionadas al valor de 50 de la proteína que contiene Fc. Estas modificaciones presentan sustento en los párrafos [0008]-[0010], [0025], [0111]-[0114], y [0144] del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio:

i) El Examinador señala que las reivindicaciones 1-8 se refieren a frases como “de manera que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad de 3% a 6% p/p” (Reiv. 1) “en donde el polvo farmacéutico formulado tiene una relación de densidad compactada sobre densidad aparente que es inferior a 1,5” (Reiv. 1) “... densidad aparente inferior a 1,45” (Reiv. 2), “...densidad aparente es inferior a 1,4” (Reiv. 3), “...densidad aparente es inferior a 1,4” (Reiv. 3), “...densidad aparente es inferior a 1,4” (Reiv. 3), “...densidad aparente es inferior a 1,35” (Reiv. 4), “...densidad aparente es inferior a 1,3” (Reiv. 5), “...densidad aparente es inferior a 1,25” (Reiv. 6), “...densidad aparente es inferior a 1,2” (Reiv. 7), “...densidad aparentes inferior a 1,15” (Reiv. 8), “...densidad aparente es inferior a 1,1” (Reiv. 9), las cuales corresponden a resultados a alcanzar y no definen el método reivindicado ya que no incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que cualquier persona versada en la materia entendería el alcance de estas frases permitiendo elucidar características esenciales de los mismos. De igual forma, me permito traer a colación las enseñanzas de la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, en el numeral 2.6.5.1., frente a las palabras utilizados en las reivindicaciones:

“el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona de oficio versada en la materia”

En este sentido, es claro que el señor Examinador debe tener en cuenta que las reivindicaciones se redactan para un experto en la materia acostumbrado a trabajar en el campo técnico y que, por lo tanto, conoce perfectamente el significado de los términos y frases que se utilizan en su campo. Por lo tanto, me permito muy amablemente señalar que las objeciones frente a frases claramente entendibles no tienen sentido, principalmente si se toman en cuenta las enseñanzas de la descripción.

Además, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad también establece que hay dos tipos de características técnicas en las reivindicaciones: **características estructurales y funcionales**. En este sentido, es aceptable que las reivindicaciones incluyan características estructurales y funcionales cuando para la persona del oficio normalmente versada en la materia no sea obvio el funcionamiento de los elementos característicos y la relación entre estos. Además, estas características son propias del método reivindicado y cada una de las etapas presentes en dicho método y no de cualquier método por lo que no tiene sentido argumentar que la reivindicación incluiría todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a dicho resultado. Para que una invención esté caracterizada por un resultado a alcanzar y abarque cualquier método la misma debería estar reivindicada de la siguiente forma:

a. *Un método para preparar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína que contiene Fc caracterizado porque se elabora una formulación estable.*

En el anterior ejemplo si estamos hablando de una reivindicación caracterizada por un resultado a alcanzar porque en dicho ejemplo no es está reivindicando ninguna etapa del método, sino que está hablando de un método GENERAL que si abarcaría CUALQUIER METODO que permita una formulación estable. Además, por ejemplo la misma reivindicación 1 establece que “...*el polvo farmacéutico formulado resultante tiene un contenido de humedad entre el 3 % y el 6 % (p/p)*”, lo cual es una característica que resulta de las condiciones específicas del método reivindicado.

Así las cosas, de manera atenta solicito a ese Despacho que la materia aquí reivindicada sea analizada en detalle y sea tenida en cuenta, ya que los términos usados resultan la mejor alternativa para describir el concepto inventivo al que los inventores de esta solicitud tienen derecho.

ii) El Examinador menciona que la reivindicación 1 menciona las etapas de “calentar una solución acuosa atomizada” y “llenar viales con el polvo farmacéutico formulado” no están definidas de manera clara. Se sugiere especificar condiciones del llenado que permitan diferenciar estas etapas del proceso del estado de la técnica y que se encuentren debidamente soportadas por la descripción.

Con respecto a lo anterior, inicialmente me permito manifestar que tal y como se mencionó previamente, la reivindicación 1 ha sido modificada para adicionar una etapa adicional de atomizar la solución acuosa mediante secado por aspersión además de especificar que el polvo farmacéutico formulado no se somete a secado secundario. No obstante, y con referencia a las etapas objetadas, me permito manifestar que la etapa de calentar la solución acuosa atomizada en donde el calor aplicado a la solución atomizada permite que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad entre 3% y 6% p/p, y en donde el polvo farmacéutico formulado no se somete a secado secundario, además la solución acuosa atomizada a su vez comprendería los siguientes elementos con características esenciales tales como:

- (i) un estabilizador térmico, (ii) de 50 mg/ml a 180 mg/ml de una proteína que contiene Fc en una relación de masa entre 1:5 y 2:5, en donde el estabilizador se selecciona de al menos uno del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, manitol, isoleucina y prolina, y (iii) 0,01 % a 0,2 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán con el fin de formar el polvo farmacéutico formulado.

Por otro lado, en cuanto a la etapa de llenado de viales con el polvo farmacéutico, tal y cómo lo especifica la descripción de la solicitud en el párrafo [00025]: “*En algunas modalidades, el método preferido para determinar la fluidez del polvo es mediante un ensayo en recipiente de volcado. Se rellena parcialmente un recipiente de vidrio transparente con el polvo farmacéutico formulado, luego el recipiente se rota en su eje vertical (...)*” Por lo tanto, no es claro el porqué de la objeción a este respecto, cuando la descripción de la solicitud es completamente clara al respecto. Así las cosas, se solicita amablemente a ese Despacho considerar no sólo la materia consignada en el Capítulo Reivindicatorio de esta solicitud, sino también toda la información revelada por la memoria descriptiva de esta solicitud.

Así las cosas, y en vista que la presente solicitud es clara y concisa, atentamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

3. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 6357.

ii) En primer lugar, me permito resaltar que el objeto de la reivindicación 1 ahora modificada, difiere de los métodos de preparación de polvos amorfos de péptido o proteína de D1 y D2 en diferentes características que no han sido divulgadas por dichos documentos, tal y como el Examinador lo menciona.

Contrario a lo establecido por el Examinador, el método de D1 no da como resultado una formulación con un contenido de humedad del 3% al 6% o entre el 3% y el 6% que no requiera un secado secundario, como se indica actualmente en las reivindicaciones modificadas. De hecho, el método de D1 permite producir polvos inhalables que tengan un contenido de humedad $< 1,2 \%$ (p/p) (D1, Resumen y párrafos [0078] y [0092]). Además, D1 también menciona que el secado por aspersión por sí solo no produce un polvo con un contenido de humedad residual lo suficientemente bajo para los polvos inhalables (D1, párrafos [0047]-[0049]). Así las cosas, es más que claro que con las modificaciones efectuadas a la reivindicación 1, D1 de ninguna forma podría afectar el nivel inventivo de la solicitud.

Por su lado, D2 se dirige a un método de cristalización controlada de polvo, particularmente polvo secado por aspersión, que incluye un paso de llenado (Resumen; pág. 6, párr. [0099]; pág. 8, párrs. [0143]-[0148]; pág. 9, párrs. [0165]-[0173]; y pág. 11, Tabla 1). Sin embargo, D2 no subsana las deficiencias de D1.

En este sentido, es pertinente resaltar que el Examinador no reconoce los desafíos de desarrollar una formulación con un alto contenido de proteína mientras se reduce la cantidad de estabilizadores necesarios para estabilizar la proteína. En la presente invención, se desarrollaron partículas de proteína con una alta concentración de proteína con una menor cantidad de estabilizador manteniendo un contenido de humedad del 3 % al 6 % (p/p) en las partículas de proteína secadas por atomización. Aún más, se descubrió que el uso de menos del 0,1% de monolaurato de polioxietilensorbitán producía características adicionales cuando se combinaba con las soluciones acuosas definidas aquí en las reivindicaciones presentadas, a saber, partículas más pequeñas y redondas (Fig. 2 y 3 de la memoria descriptiva, tal como originalmente se presentó).

Por lo que, en el momento de la invención, se usaban estabilizadores térmicos para asegurar la estabilidad y la calidad de las proteínas en las composiciones farmacéuticas formuladas. Sin embargo, resultaba problemático producir composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que contenían una alta concentración de proteína.

En este sentido, el problema técnico de maximizar la cantidad de fármaco proteico por unidad de volumen se vio exacerbado por la necesidad recíproca de reducir la cantidad de excipientes que ayudan a estabilizar la proteína. A medida que aumenta la proporción molar de fármaco proteico a estabilizador, la cantidad de proteína se maximiza con el riesgo de desestabilizar la proteína. Como tal, me permito señalar que los inventores de la presente solicitud descubrieron que manteniendo un contenido de humedad particular en las partículas de proteína secadas por pulverización, se puede incluir una mayor concentración de proteína en cada partícula. (Descripción de la presente solicitud, párrafos [0002]-[0007])

Además, es relevante mencionar que las partículas contienen una cantidad menor de estabilizador térmico que de proteína. En el momento de la invención, **un experto en la materia no habría reconocido que la modificación del contenido de humedad aumentaría drásticamente la concentración de proteínas hasta 180 mg/ml manteniendo una relación de masa entre 1:5 y 2:5.** Como tal, el experto en la materia *no habría llegado a la solución del problema técnico planteado por esta invención*, incluso a la luz de D1-D2, porque se creía que existía un umbral de concentración de proteína que podía incluirse en una partícula de proteína sin poner en peligro la estabilidad de la misma proteína.

Considerando lo anterior, no hay ninguna enseñanza o sugerencia alguna en ninguno de los documentos citados que sugiera a un experto en la técnica que la combinación de 3%-6% (p/v) de agua y una relación de masa entre 1:5-2: 5, como se reivindica en el Capítulo reivindicatorio aquí adjunto, permitiría incluir una cantidad máxima de proteína en la partícula de proteína.

Así, la reivindicación 1, y sus reivindicaciones dependientes que aportan características estructurales y funcionales esenciales son novedosas e inventivas sobre D1 y D2.

Es más, aceptar el estándar de nivel inventivo del Señor Examinador y de la SIC, tal y como se encuentra plasmado en el Oficio Técnico No. 6357, equivaldría a destruir el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Así las cosas, es necesario resaltar que la tecnología y las invenciones eventualmente avanzan y dichos avances se plasman **en las mejoras específicas** a lo que se ya conoce. En el presente caso, el método para preparar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína que contiene Fc, generan un efecto sorprendente que no se conocía previamente en el presente campo técnico y por lo tanto, motivará a una actividad inventiva.

Consecuentemente, el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “*posible de alcanzar*”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable.

iii) En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína que contiene Fc, en el que el método comprende los pasos de:
 - a. atomizar una solución acuosa mediante secado por aspersión;
 - b. calentar la solución acuosa atomizada, en donde la solución acuosa atomizada comprende (i) un estabilizador térmico, (ii) de 50 mg/ml a 180 mg/ml de una proteína que contiene Fc en una relación de masa entre 1:5 y 2:5, en donde el estabilizador se selecciona de al menos uno del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, manitol, isoleucina y prolina, y (iii) 0,01 % a 0,2 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán con el fin de formar el polvo farmacéutico formulado, en donde el calor se aplica a la solución atomizada de manera que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad entre 3% y 6% p/p, y en donde el polvo farmacéutico formulado no se somete a secado secundario;
 - b. llenar viales con el polvo farmacéutico formulado; y
 - c. almacenar los viales llenos, en donde el polvo farmacéutico formulado tiene una relación de densidad compactada sobre densidad aparente que es inferior a 1,5.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre la densidad compactada sobre densidad aparente es inferior a 1,45.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre la densidad compactada sobre densidad aparente es inferior a 1,4.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre la densidad compactada sobre densidad aparente es inferior a 1,35.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre la densidad compactada sobre densidad aparente es inferior a 1,3.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre la densidad compactada sobre densidad aparente es inferior a 1,25.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre la densidad compactada sobre densidad aparente es inferior a 1,2.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre la densidad compactada sobre densidad aparente es inferior a 1,15.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre la densidad compactada sobre densidad aparente es inferior a 1,1.
10. El método según la reivindicación 1, en donde la proteína que contiene Fc es un anticuerpo monoclonal.
11. El método según la reivindicación 10, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo biespecífico.
12. El método según la reivindicación 10, en donde el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo IgG.
13. El método según la reivindicación 12, en donde el anticuerpo IgG es un anticuerpo IgG1.
14. El método según la reivindicación 12, en donde el anticuerpo IgG es un anticuerpo IgG4.
15. El método según la reivindicación 1, en donde la proteína que contiene Fc es una proteína de fusión Fc.
16. El método según la reivindicación 1, en donde la proteína que contiene Fc es una proteína de fusión del receptor Fc.
17. El método según la reivindicación 1, en donde la proteína que contiene Fc es una proteína trap.