

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. 12973 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 31 de julio 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. Consideración inicial

En la pagina 1 del oficio técnico ese despacho establece que *“el presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 13 de enero de 2023, bajo el número NC2023/0002915”*. Sin embargo, el ultimo pliego reivindicatorio presentado en el momento en que se emitió el oficio 12973 se radicó el **10 de julio de 2023**. Agradecemos que ese despacho estudie el pliego correcto modificado y presentado con esta respuesta.

2. 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 eliminar el término “al menos” de la misma. Además, ahora menciona en los pasos del método para preparar un polvo farmacéutico formulado lo siguiente:

- a. atomizar una solución acuosa mediante un secador por pulverización, en donde el secador por pulverización tiene una temperatura de entrada de 120°C y una temperatura de salida de 55°C;
 - b. calentar la solución acuosa atomizada, en donde la solución acuosa atomizada comprende:
 - (i) un estabilizador térmico en el que el estabilizador térmico se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, manitol, isoleucina, prolina y combinaciones de los mismos;
 - (ii) de 50 mg/ml a 180 mg/ml de una proteína que contiene Fc con una relación de masa de 1:5 y 2:5, ; y
 - (iii) 0,01 % a 0,2 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán, en donde el calor se aplica a la solución atomizada para formar un polvo farmacéutico formulado en donde el polvo farmacéutico formulado tiene un contenido de humedad de 3% y 6% p/p, y en donde el polvo farmacéutico formulado no se somete a secado secundario;
 - c. suspender el polvo farmacéutico formulado en una solución orgánica que comprende un polímero biodegradable, en donde la concentración del polímero biodegradable en la alimentación interna del secador por pulverización es ≤ 10 % (p/v) y la concentración del polímero biodegradable en la alimentación externa del secador por pulverización es ≤ 25 % (p/v);
 - d. llenar viales con el polvo farmacéutico formulado; y
 - e. 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.
- Las reivindicaciones 18 y 19 corresponden a nuevas reivindicaciones dirigidas a especificar que el polímero biodegradable es un poliortoéster (POE) y que el método reivindicado comprende además secar por aspersión la suspensión para formar un polvo farmacéutico formulado recubierto. Estas reivindicaciones tiene sustento en la descripción de la solicitud, particularmente en los párrafos [0008]-[0010], [0025], [0036]-[0037], [0051], [0053], [0111]-[0114], [0144 y ejemplos 4, 7 y tabla 12.

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.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El Examinador establece que el término “*al menos*” es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.

Tal y como previamente se estableció, el término “*al menos*” ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, las objeciones al respecto han sido superadas.

El Examinador, establece que la reivindicación 1 no es clara porque se refiere a frases como: “*polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad entre 3% y 6% p/p*” y “*polvo farmacéutico formulado tiene una relación de densidad compactada sobre densidad aparente que es inferior a 1,5*”, los cuales son resultados a alcanzar y no definen al método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Contrario a lo dispuesto por el Examinador, me permito señalar que las expresiones objetadas no se refieren a resultados a alcanzar, sino a características técnicas adicionales del método para preparar un polvo farmacéutico formulado que contiene una proteína que contiene Fc.

En este punto, es imperativo llamar la atención de ese Despacho en el hecho que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que hay dos tipos de características técnicas en las reivindicaciones: **características estructurales y funcionales**. Particularmente, las características objetadas corresponden a características estructurales que permiten describir el polvo farmacéutico resultante y específicamente, éste es uno de los elementos relevantes en la presente invención y específicamente corresponde al producto obtenido mediante el método reivindicado. En este sentido, es aceptable que las reivindicaciones incluyan características de este tipo cuando es indispensable definir de forma más precisa el producto obtenido a la persona del oficio normalmente versada en la materia. Además, estas características son propias del método reivindicado y producto de todas 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:

*“Un método para fabricar un polvo farmacéutico **caracterizado porque** el polvo farmacéutico formulado resultante tiene un contenido de humedad de 3% a 6%”*



En el anterior ejemplo sí 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 tener un polvo farmacéutico con dicha especificidad.

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.**

Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho aceptar el nuevo pliego de Reivindicaciones y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Nivel Inventivo

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. 12973, y más aún tras las modificaciones realizadas, especialmente a la reivindicación independiente 1, tal y como se expone a continuación:

a. Aspectos inventivos de la solicitud

Es pertinente mencionar que, en el momento de la presente invención, existía una necesidad de producir partículas de proteína micronizadas con un diámetro $<10\ \mu\text{m}$ para su posterior encapsulación en polímeros para aplicaciones de liberación controlada porque los productos de liberación controlada producidos con micropartículas grandes contienen grandes bolsas de proteína que se hidratan y conducen a concentraciones elevadas de proteínas localizadas y a una degradación acelerada de las proteínas. Al encapsular partículas de proteína micronizadas, se forman bolsas más pequeñas que contienen proteínas, evitando así una rápida hidratación y agregación. Sin embargo, para lograr una alta concentración de proteína en una partícula pequeña, también se debe reducir la concentración de excipientes estabilizantes. En otras palabras, la cantidad de proteína se maximiza a riesgo de desestabilizar la proteína. En consecuencia, la necesidad de un método para maximizar la cantidad de proteína que se puede encapsular en un producto de liberación controlada que no ponga en peligro la integridad de la proteína es algo latente dentro del área técnica relacionada con esta invención.

Considerando esto, los inventores de esta solicitud descubrieron que, controlando el contenido de humedad de una partícula de proteína secada por aspersión, en combinación con un nivel bajo de estabilizador, es posible encapsular una alta concentración de proteína estable dentro de la partícula secada por aspersión (descripción párrafos [0004], [0057], [0061], Tabla 4, de la descripción de esta solicitud, tal y como se presentó originalmente). Lo anterior, de ninguna forma puede ser “*obviamente*” obtenido tras la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, tal y como el Examinador lo establece en su análisis del nivel inventivo del método para preparar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína que contiene Fc.

b. Análisis de las referencias citadas

Teniendo en cuenta lo anterior y con relación al arte previo anterior citado, me permito señalar que D1 no revela todos los elementos de las reivindicaciones modificadas. Específicamente, D1 no se refiere a un método de fabricación de un polvo farmacéutico formulado secando por aspersión una solución acuosa que comprende:

- un estabilizador térmico y una proteína que contiene Fc con una relación de masa de 1:5-2:5, en donde el secador por aspersión tiene una temperatura de entrada de 120°C y una temperatura de salida de 55°C;
- 0,01 % a 0,2 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán; y aplicar calor a dicha solución acuosa atomizada para formar dicho polvo farmacéutico formulado que tiene un contenido de humedad del 3% al 6%, en el que dicho polvo farmacéutico formulado no se somete a secado secundario.

De hecho, contrario a estas características, más bien los métodos de D1 están destinados a producir polvos inhalables que tienen un contenido de humedad < 1,2 % (p/p). Para lograr esto, D1 requiere que “*el polvo resultante se seque posteriormente al vacío a una temperatura superior a 15 °C e inferior a 60 °C*”. (D1, reivindicación 38; ver también D1, Resumen y párrafos [0078] y [0092]).

Además, D1 alega que el secado por aspersión por sí solo no produce un polvo con un contenido de humedad residual que sea lo suficientemente bajo para los polvos inhalables, mientras que los métodos de las reivindicaciones de la presente solicitud y aquí adjuntas, pueden producir un polvo farmacéutico formulado estable con partículas que no requieren mucho tiempo adicional. Así las cosas, es más que claro que D1 **no podría ser considerado como documento del estado del arte más cercano a la invención, ya que se aleja notablemente de las enseñanzas de las reivindicaciones modificadas.**

Por otro lado, el Examinador afirma que D2 examina un método de cristalización controlada de polvo, en particular polvo secado por aspersión, que incluye una etapa de llenado. (Ver, Resumen; pág. 6, párr. [0099]; pág. 8, párrs [0143]-[0148]; pág. 9, párrs [0165]-[0173]; y pág. 11, Tabla 1). Sin embargo, **D2 no soluciona las falencias de D1.**

De hecho, no es claro que D1 o D2 enseñen, o sugieran al menos la característica ahora mencionada en el literal (c) de la reivindicación 1 de:

- c) *"suspender el polvo farmacéutico formulado en una solución orgánica que comprende un polímero biodegradable, en donde la concentración del polímero biodegradable en la alimentación interna del secador por pulverización es ≤ 10 % (p/v) y la concentración del polímero biodegradable en la alimentación exterior del secador por pulverización es ≤ 25 % (p/v)"*

Así las cosas, es más que claro que las reivindicaciones modificadas son implican una actividad inventiva, en vista de las enseñanzas divulgadas por D1 y D2.

Es más, el examinador no reconoce los desafíos que implica desarrollar una formulación con un alto contenido de proteína y al mismo tiempo disminuir 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 aspersión.**

También, vale la pena especificar que se descubrió que usar menos del 0,1% de monolaurato de polioxietilensorbitán producía partículas más pequeñas y redondas cuando se combinaba con la solución acuosa mencionada por la presente solicitud. De hecho, previamente al desarrollo de la presente invención, se utilizaban estabilizadores térmicos para garantizar la estabilidad y calidad de las proteínas en las composiciones farmacéuticas formuladas. Sin embargo, era problemático producir composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que contenían una alta concentración de proteínas. Así, **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.** De hecho, 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, los inventores de la presente solicitud descubrieron que, **manteniendo un contenido de humedad particular en las partículas de proteína secadas por aspersión, se puede incluir una mayor concentración de proteína en cada partícula** (Descripción de la presente solicitud párrafos [0002]-[0007], tal como se presentó).

Adicionalmente, las partículas contienen una menor cantidad de estabilizador térmico que la proteína, por lo en el momento de la invención, un experto no habría reconocido que modificar el contenido de humedad aumentaría drásticamente la concentración de proteína hasta 180 mg/ml mientras se mantenía una relación de masa entre 1:5-2:5. Como tal, el experto no habría llegado a la solución del problema técnico, incluso partiendo de las enseñanzas de D1-D2, porque se creía que había una concentración umbral de proteína que podría incluirse en una partícula de proteína sin poner en peligro la estabilidad de la proteína. Además, no hay ninguna enseñanza o sugerencia en ningún de los documentos

citados que sugiera a un experto en la técnica establecer una la combinación de 3%-6% (p/v) de agua y una relación de masa entre 1:5- 2:5, como se afirma actualmente en la reivindicación independiente 1, que a su vez permita incluir una cantidad máxima de proteína en la partícula de proteína.

En consideración de lo anterior, es más que claro que el capítulo reivindicatorio modificado con sus características es completamente distinguible de las referencias citadas, por lo que no cabe duda de la actividad inventiva que presenta.

En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, **como si se tratara de armar un rompecabezas con partes separadas**. En este caso particular, y contrario al análisis del Señor Examinador, como es evidente del análisis detallado del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al método de la presente invención, siguiendo los argumentos del Señor Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva (conocido en el ámbito de patentes como 'análisis hindsight') una vez conoce la invención aquí reclamada.

Por lo tanto, 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**. Así, 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.

Además, el hecho de que un experto en la materia **pueda modificar** las características específicas necesarias para llegar al objeto reivindicado no significa que el experto en la materia **modificaría el método reivindicado con la expectativa de alguna mejora o ventaja**, ya que ni D1 o D2 sugieren tal mejora.

Así las cosas, al confirmar que D1 no revela la misma materia descrita en la reivindicación 1 aquí modificada y en las demás reivindicaciones objetadas en la presente solicitud, resulta sorprendente obtener un método para preparar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína que contiene Fc. Así, una persona experta en la técnica al tratar de resolver el problema técnico objetivo de la presente invención y al tener conocimiento de D1, **de ninguna forma** llegaría al objeto de las reivindicaciones modificadas sin esfuerzo inventivo alguno.

Además, incluso al considerar a D2 como documento adicional, el experto en la materia aún requeriría esfuerzos inventivos para llegar al objeto de la presente invención. Por lo tanto, amablemente solicito retirar las objeciones emitidas, y proceder a conceder la presente invención.

c. Concesión de la invención en distintas jurisdicciones

Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, me permito mencionar que esta solicitud de patente se encuentra concedida en la jurisdicción Euroasiática No. 201891164, emitida como patente EA No. 041519 del 1 de noviembre de 2022. Adicionalmente, también se encuentra la solicitud de Singapur (11201803197U) emitida como Patente SG No. 11201803197U el 12 de noviembre de 2022.

Así, si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el actual proceso, es a la vez cierto que **los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, son análogos globalmente, y las concesiones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos**, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar el nivel inventivo resultan equivalentes a los que la SIC.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también implica una actividad inventiva. 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

- a. Capítulo Reivindicatorio Modificado
- b. Tasa Oficial

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 un secador por pulverización, en donde el secador por pulverización tiene una temperatura de entrada de 120°C y una temperatura de salida de 55°C;
 - b. calentar la solución acuosa atomizada, en donde la solución acuosa atomizada comprende:
 - (i) un estabilizador térmico en el que el estabilizador térmico se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, trehalosa, manitol, isoleucina, prolina y combinaciones de los mismos;
 - (ii) de 50 mg/ml a 180 mg/ml de una proteína que contiene Fc con una relación de masa de 1:5- 2:5; y
 - (iii) 0,01 % a 0,2 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán, en donde el calor se aplica a la solución atomizada para formar un polvo farmacéutico formulado y en donde el polvo farmacéutico formulado tiene un contenido de humedad de 3% a 6% p/p, y en donde el polvo farmacéutico formulado no se somete a secado secundario;
 - c. suspender el polvo farmacéutico formulado en una solución orgánica que comprende un polímero biodegradable, en donde la concentración del polímero biodegradable en la alimentación interna del secador por pulverización es ≤ 10 % (p/v) y la concentración del polímero biodegradable en la alimentación externa del secador por pulverización es ≤ 25 % (p/v);
 - d. llenar viales con el polvo farmacéutico formulado; y
 - e. 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.
18. El método según la reivindicación 1, en el que el polímero biodegradable es un poliortoéster (POE).
19. El método según la reivindicación 1, que comprende, además:
secar por pulverización la suspensión para formar un polvo farmacéutico formulado recubierto.