

Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: Composición farmacéutica acuosa de anticuerpo anti-
il17a y su uso
Solicitante: JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD"
Exp. No.: NC2021/0013244
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 353 de 2024.

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD", por medio del presente escrito presento respuesta al requerimiento de la referencia en el siguiente orden:

1. Excepción a la patentabilidad

El examinador objeta las reivindicaciones 32 y 33 argumentando que *“(...) el objeto de las reivindicaciones 32 y 33 no es patentable, toda vez que, se refiere a un método para tratar una enfermedad mediada por IL17a que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica acuosa como se define en las reivindicaciones 1 a 29.”*

Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las reivindicaciones objetadas.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador objeta las reivindicaciones 30 y 31, argumentando que *“(...) las reivindicaciones 30 y 31 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman el uso de la composición farmacéutica acuosa como se define en las reivindicaciones 1 a 29 para tratar una enfermedad mediada por IL17a.”*

Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las reivindicaciones objetadas.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El examinador objeta el título de la solicitud porque no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante acepta modifica el título de la solicitud a:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE NETAKIMAB”

3.2. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando lo siguiente:

“Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 11, 13, 15, 27 y 29, los términos: “cantidad eficaz”, “alcohol a base de azúcar”, “agente osmótico”, “aproximadamente”, “solubilizante adecuado”, “igual o menos que”, “cantidad mayor”, “cantidad superior”, “hasta igual”, “superior”, son imprecisos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

Esta oficina informa que, en la reivindicación 26, la expresión: “inclusive”, precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1, 16, 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, las reivindicaciones 34 a 37 hacen mención a un procedimiento, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas y/o mediante sus condiciones técnicas esenciales. En consecuencia, se sugiere modificar dichas reivindicaciones para definir las etapas que caracterizan el procedimiento.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio.

4. Examen de patentabilidad

4.1. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos RU2609627 (en adelante D1) y RU2356579 (en adelante D2), argumentando que *“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición farmacéutica divulgada en D1, consiste en el agente tampón a base de histidina”, y que “(...) el incluir el agente tampón a base de histidina para ajustar el pH para su preparación*

parenteral ya está divulgado en D2 que se refiere a composiciones acuosas que comprenden un anticuerpo que se une específicamente a CTLA-4 humano con cadenas pesadas y ligeras y que pueden tener un agente tampón a base de histidina en una cantidad de por ejemplo: 4,19 g/l, para un pH entre 5 y 6, comprende además, manitol o trehalosa dihidrato (Resumen; Pág. 9, Párr. 2; Pág. 47, Párr. 4; Pág. 48, Párr. 1-2; Pág. 82, Tabla 3; Pág. 49, Párr. 1; Pág. 50, Párr. 3-5; Pág. 51, Párr. 6; Pág. 67, Párr. 1).” En vista de lo anterior, el examinador concluye que “(...) la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el agente tampón a base de histidina del D2 en la composición farmacéutica de D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio. Asimismo, se presentan las siguientes observaciones y aclaraciones:

El problema técnico es obtener una composición de netakimab con excelente estabilidad de netakimab (estabilidad térmica y coloidal, estabilidad durante la crioconcentración y estabilidad después de la prueba de agitación).

El documento D1 ilustra que el anticuerpo en una concentración de 50 mg/ml se disolvió en agua c.s.p. para inyección y el pH se elevó a 5,5 con ácido cítrico; Alternativamente, el anticuerpo se disolvió en agua que contenía un alcohol a base de azúcar (manitol) como lioprotector, para preparar una composición farmacéutica. Por lo tanto, una diferencia entre D1 y la presente solicitud radica en que: D1 no revela específicamente que la composición farmacéutica acuosa incluye una combinación de un agente tampón a base de histidina y manitol, o una combinación de un agente tampón a base de acetato y trehalosa. D1 tampoco enseña las cantidades de los componentes respectivos en dichas combinaciones.

Así, D1 ilustra 2 ejemplos diferentes:

Primer ejemplo: el anticuerpo (BCD109) en una concentración de 50 mg/ml se disolvió en agua para inyección y el pH se elevó a 5,5 con ácido cítrico;

Segundo ejemplo: el anticuerpo (BCD109) se disolvió en agua que contenía un alcohol a base de azúcar (manitol) como lioprotector, para preparar una composición farmacéutica en forma de liofilizado (polvo).

La composición de la presente invención es diferente de la composición D1 porque incluye 4 ingredientes obligatorios: agua, anticuerpo anti-IL17a específico, agente tampón a base de histidina y manitol O una combinación de un agente tampón a base de acetato y trehalosa, cada uno según la reivindicación 1 O la reivindicación 18 de las invenciones presentes.

El documento D1 no revela específicamente que la composición farmacéutica acuosa incluye una combinación de un agente tampón a base de histidina y manitol, o una combinación de un agente tampón a base de acetato y trehalosa. D1 tampoco enseña las cantidades de los componentes respectivos en dichas combinaciones. D1 revela otro anticuerpo anti-IL17a.

El documento D2 revela una composición acuosa de anticuerpos anti-CTLA-4 para administración parenteral, que comprende un agente tampón a base de histidina y manitol (que es un alcohol a base de azúcar) como tonificante (es decir, un agente osmótico) y **comprende obligatoriamente un agente quelante**, como el EDTA (véanse las reivindicaciones 1, 6, 21). D2 revela el impacto del agente quelante (EDTA) en el nivel de agregación bajo termoestrés, prueba de agitación, prueba de congelación-descongelación y congelación (ver Ejemplos 3-15 y Tablas 3-37). Por lo tanto, no es obvio a partir de D2 que dicha composición que comprende anticuerpos pueda usarse sin **agente quelante**, como EDTA, y muestre estabilidad coloidal y de agregación. Además, D2 no muestra que la composición bajo D2 pueda ser adecuada para anticuerpos que contienen el dominio VHH acoplado directamente con VL.

Nos gustaría señalar que los ejemplos 3-4 de D2 revelan una comparación de diferentes tampones, tonificantes y tensioactivos para el mismo anticuerpo. Y en las frases finales del ejemplo 4 llegaron a la conclusión de que "las formulaciones tamponadas con EDTA mostraron los niveles más bajos de agregación.", en las frases finales del ejemplo 10 llegaron a la conclusión de que "las formulaciones que contenían EDTA mostraron niveles reducidos de fragmentación en comparación con una formulación que carecía de EDTA pero que tenía un tampón de acetato y cloruro de sodio". Y se eligieron las formulaciones tamponadas con EDTA para futuras investigaciones. En los ejemplos 11,12 de D2 se indica la adición de manitol y trehalosa en la composición, pero la adición de manitol a la composición no da ventajas y empeora las propiedades de la composición (véase el cuadro 29 a), 29 b), 30 a), 30 b), 37 a), 37 b)). También los ejemplos 11,12 de D2 revelan la escasa estabilidad de la composición basada en tampón de acetato sin EDTA.

Las composiciones de la presente invención muestran una excelente estabilidad para netakimab, **tampón** histidina y **manitol** sin la adición de EDTA y para netakimab, **tampón** acetato y **trehalosa** sin la adición de EDTA.

Todos estos ejemplos demuestran que para cada anticuerpo es necesario seleccionar excipientes individuales. Los mismos excipientes pueden mostrar efectos completamente opuestos para diferentes anticuerpos (comparar ejemplos de D2 y la presente invención).

El documento D2 no muestra buena estabilidad para formulaciones con anticuerpo anti-CTLA-4 y manitol en tampón histidina o trehalosa en tampón acetato sin la adición de EDTA.

Por el contrario, D2 revela que el anticuerpo anti-CTLA-4 en el tampón de acetato se degrada muy bien. Por lo tanto, no sería obvio para un experto en la materia usar un tampón de acetato para este anticuerpo.

Además, el uso de manitol en un tampón de histidina para el anticuerpo anti-CTLA-4 no proporciona ninguna ventaja, sino que solo acelera la degradación de este anticuerpo. Por lo tanto, no sería obvio para un experto en la materia utilizar un tampón de histidina junto con manitol en la formulación de este anticuerpo.

Nos gustaría señalar que D2 que los ejemplos de D2 confirman que **ninguna** composición sin EDTA tiene el nivel de estabilidad requerido (ver ejemplos 11-12), por lo tanto, los últimos 3 ejemplos (ejemplos 13, 14 y 15) contienen las composiciones farmacéuticas finales de anticuerpos con EDTA como componente obligatorio.

Por lo tanto, NO se espera que la persona experta en la materia tenga la motivación para combinar D1, en la que D1 no revela específicamente que la composición farmacéutica acuosa incluye una combinación de un agente amortiguador a base de histidina y manitol, o una combinación de un agente amortiguador a base de acetato y trehalosa y D2, en la que la composición debe comprender **un agente** quelante, como el EDTA para proporcionar una composición farmacéutica en el marco de la presente solicitud que sea adecuada para anticuerpos que contengan el dominio VHH acoplado directamente con VL y que no contengan **agentes quelantes**, como el EDTA, y que al mismo tiempo muestre una alta estabilidad coloidal y de agregación durante el termoestrés a 50 °C, la prueba de agitación y la congelación. (ver Ejemplos 1-2)

En apoyo de esto, citamos 2 artículos

La relación directa entre los excipientes de la composición y la diferente estructura del anticuerpo está bien reconocida en el estado de la técnica. Por ejemplo, Wang et al enseñan en el resumen que *"aunque los anticuerpos comparten ciertas similitudes estructurales, el desarrollo de productos farmacéuticos de anticuerpos comercialmente viables no ha sido sencillo debido a su comportamiento de solución único y algo impredecible"* (véase el Anexo A). Wang también enseña que *"el propósito principal de la formulación de anticuerpos como agentes terapéuticos es controlar la tasa de degradación de los anticuerpos para proporcionar una vida útil aceptable para el envío y almacenamiento en todo el mundo. Esto se puede hacer eligiendo los excipientes de formulación adecuados y otras condiciones de formulación. Cabe destacar que una formulación de excipiente estabilizadora de un anticuerpo específico puede no ser adecuada para otra debido a las diferencias en su secuencia."* (véase la página 14, columna derecha del Anexo A). Además, Challener enseña: *"Debido a que cada proteína es diferente y reacciona de manera diferente con diferentes tipos de excipientes, la selección del excipiente adecuado para una proteína específica es una tarea compleja y desafiante. Algunos excipientes pueden ser eficaces en una formulación y causar degradación y agregación de proteínas en otra."* (véase el párrafo 2 de la página 4 del Anexo B, véase también <https://www.pharmtech.com/view/excipient-selection-protein-stabilization>). En este sentido, existe una relación directa entre la composición y la diferente estructura del anticuerpo en términos de la estabilidad del anticuerpo contenido en una composición.

Por lo tanto, las composiciones de los documentos D1 y D2 no podrán proporcionar una solución al problema técnico de la presente invención.

Ahora bien, hemos expuesto a su Despacho argumentos lo suficientemente claros como para concluir que la presente solicitud internacional PCT, la cual entró en fase nacional en debida forma cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en la norma Andina.

Dicho eso, solicitamos a su Despacho respetuosamente, continuar con el proceso de patentabilidad y otorgar el privilegio solicitado.

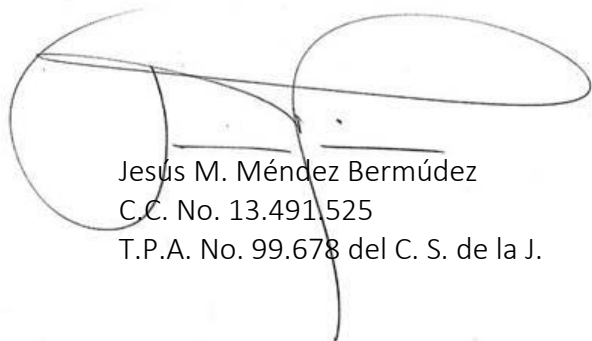
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Artículo 1 "Wang et al".
3. Artículo 2 "Challener".
4. Recibo de pago por concepto de modificación a capítulo reivindicatorio.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Carrera 7 No. 113-43 Oficina 805 de esta ciudad.

De la Señora Directora,



Jesús M. Méndez Bermúdez
C.C. No. 13.491.525
T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende: un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio V_L variable en donde dicho dominio derivado de VHH de dicho anticuerpo anti-IL17a comprende 3 regiones hipervariables HCDR1, HCDR2 y HCDR3, en donde:
 - HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;
 - HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;
 - HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; ydonde el dominio variable V_L de dicho anticuerpo anti-IL17a comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4;
 - un agente tampón a base de histidina, en donde dicho agente tampón se compone de:
 - una cantidad de 0,4 mg/ml a 1,6 mg/ml de L-histidina; y
 - una cantidad de 0,4 mg/ml a 1,6 mg/ml de hidrocloreuro de histidina monohidrato.; y
 - una cantidad eficaz de un alcohol a base de azúcar como un agente osmótico, en donde dicho alcohol a base de azúcar es Manitol.
2. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo anti-IL17a es Netakimab.
3. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 2, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 10 mg/ml a 100 mg/ml.
4. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 40 mg/ml.
5. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 60 mg/ml.
6. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 70 mg/ml.

7. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 1, en donde dicho manitol está en una cantidad de 25-60 mg/ml.

8. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde se agrega una cantidad adecuada de dicho agente tampón a base de histidina para llegar a un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5.

9. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende un solubilizante adecuado.

10. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 9, en donde dicho solubilizante es poloxamer 188.

11. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 10, en donde dicho poloxamer 188 está en una cantidad mayor que 0 mg/ml pero igual o menor que 1 mg/ml.

12. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende:

Netakimab	40 mg / ml
L-histidina	0,4 mg / ml
Clorhidrato de L-Histidina monohidrato	0,4 mg / ml
Manitol	54,5 mg / ml
Poloxámero 188	0-1 mg / ml
pH	6,0 ± 0,5

13. La composición farmacéutica acuosa según se define en la reivindicación 12, en la que:

- a) dicho Poloxámero 188 es de una cantidad de 0,5 mg / ml; o
- b) dicho Poloxámero 188 es de una cantidad de 1 mg/ml

14. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende: una cantidad farmacéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio V_L variable, en donde dicho dominio derivado de VHH de dicho anticuerpo anti-IL17a comprende 3 regiones hipervariables HCDR1, HCDR2 y HCDR3, en donde:

HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2; y
HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3;
donde el dominio variable V_L de dicho anticuerpo anti-IL17a comprende la
secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4;
un agente tampón a base de acetato, en donde dicho agente tampón a base de acetato
se compone de:
0,4 mg/ml a 1,8 mg/ml de acetato de sodio trihidrato; y
una cantidad adecuada de ácido acético para llegar a un pH de dicha
composición entre 4,0 y 6,0 inclusive; y
un disacárido como un agente osmótico, en donde dicho disacárido es
trehalosa.

15. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 14, en
donde dicho anticuerpo anti-IL17a es Netakimab.

16. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 15, en
donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 5 mg/ml a 150 mg/ml.

17. La composición acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 14
a 16, donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 10 mg/ml a 120
mg/ml.

18. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las
reivindicaciones 14 a 16, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de
60 mg/ml.

19. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las
reivindicaciones 14 a 16, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de
100 mg/ml.

20. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las
reivindicaciones 14 a 16, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de
120 mg/ml.

21. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 14, en
donde dicha trehalosa se agrega a dicha composición como trehalosa dihidrato en una
cantidad de 50 mg/ml a 120 mg/ml.

22. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, que además comprende un solubilizante adecuado.

23. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 22, en donde dicho solubilizante es poloxamer 188.

24. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 23, donde dicho poloxamer 188 es desde una cantidad superior a 0 mg/ml hasta igual o inferior a 1,0 mg/ml.

25. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende:

Netakimab	60 mg / ml
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg / ml
Trehalosa dihidrato	80 mg / mL
Glac ácido acético.	a pH 5.0
pH	5,0 ± 0,5

26. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende:

Netakimab	60 mg / ml
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg / ml
Trehalosa dihidrato	80 mg / mL
Glac ácido acético	a pH 5.0
pH	5,0 ± 0,5

27. La composición farmacéutica acuosa según se define en la reivindicación 33, en la que:

- a) dicho Poloxámero 188 es de una cantidad de 0,5 mg / ml; o
- b) dicho Poloxámero 188 es de una cantidad de 1 mg / ml.

28. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende:

Netakimab	120 mg / ml
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg / ml
Trehalosa dihidrato	80 mg / mL
Glac ácido acético	a pH 5.0
pH	5,0 ± 0,5

29. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración

parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende:

Netakimab	120 mg / ml
Acetato de sodio trihidrato	1,74 mg / ml
Trehalosa dihidrato	80 mg / mL
Poloxámero 188	0-1 mg / ml
Glac ácido acético	a pH 5.0
pH	5,0 ± 0,5

30. La composición farmacéutica acuosa según se define en la reivindicación 29, en la que

- a) dicho Poloxámero 188 es de una cantidad de 0,5 mg / ml; o
- b) dicho Poloxámero 188 es de una cantidad de 1 mg / ml.

31. Un método para producir una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende:

combinar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio V_L variable con:

- un agente tampón a base de histidina; y
- una cantidad eficaz de manitol como un agente osmótico.

32. El método según la reivindicación 31, en donde dicho anticuerpo anti-IL17a es Netakimab.

33. Un método para producir una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto para inhibir la actividad de la proteína IL17a que comprende:

combinar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio V_L variable con:

- un agente tampón a base de acetato; y
- una cantidad eficaz de trehalosa como un agente osmótico.

34. El método según la reivindicación 33, en donde dicho anticuerpo anti-IL17a es Netakimab.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0013244
Recibo: 24-36384
Fecha: 10/05/2024

WALF MENDEZ ABOGADOS
NI: 8.300.299.072
Pago PSE No: 964472
CUS: 631224573

Patente PCT
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE NETAKIMAB

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000