

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente Trámite: NC2021/0011648
Asunto: Solicitud de patente para: "FORMULACIONES ESTABILIZADAS
QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-IL-33"
Solicitante: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
Fecha de solicitud: 2 de septiembre 2021

RESPUESTA AL SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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. 9239, notificado el 24 de mayo de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

La presente respuesta se interpone sin modificaciones al Capítulo Reivindicatorio. Pido amablemente a su Despacho que el Capítulo Reivindicatorio del 15 de abril de 2024 radicado en respuesta al primer examen de fondo en el expediente en trámite sea el considerado para continuar con el trámite de la presente solicitud.

Así entonces, me permito resaltar que el mencionado Capítulo Reivindicatorio se ajusta completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. ARTE PREVIO

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 21 de marzo de 2019.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2018/102597	<i>"Methods of Treating Inflammatory Conditions"</i>	7 de junio de 2018
D2	BioProcess International	<i>"Rapid Formulation Development for Monoclonal Antibodies"</i>	12 de abril 2016

III. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador reitera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, dado que la formulación farmacéutica reclamada podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dichas referencias citadas. Particularmente, el Examinador asegura que el efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D1, la cual considera que es la presencia de los auxiliares reclamados, es la estabilización del anticuerpo. Así pues, considera que el incluir buffer de acetato, sacarosa y polisorbato para estabilizar anticuerpos, ya había sido previsto en D2 que se refiere a composiciones comerciales de anticuerpos monoclonales a pH entre 4.7 y 7.4, además, resalta el hecho de que la persona medianamente versada en la materia sabe que los anticuerpos son proteínas estables y que presentan agregación si se formulan en altas concentraciones¹.

En este sentido, me permito nuevamente diferir respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona de oficio

¹ Wang et al, "Antibody Structure, Instability and Formulation", J. Pharm Sci, vol.96 no. 1, pag. 1-26

normalmente versada en la materia a la invención reclamada en la Reivindicación 1 que aquí se reclama.

En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre el alcance de la presente invención, la cual se refiere a una formulación farmacéutica líquida estable que comprende un anticuerpo anti-hIL-33 en una concentración de 1 mg/ml a 200 mg/ml, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, acetato a una concentración de 5-15 mM, clorhidrato de arginina a una concentración de 60-80 mM, sacarosa a una concentración de 3-7% p/v, y polisorbato 80 a una concentración de 0,06-0,1% p/v, en donde la formulación tiene un pH de 5 a 5,6.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia aquí reclamada, me permito referirme a D1, el cual según los párrafos que cita el Examinador en su Oficio discute “polvos, pastas, ungüentos, jaleas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos, conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de aceite en agua, emulsiones de carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax” (Párrafo [0203]). Adicionalmente, en el Párrafo [0100] D1 analiza otros agentes farmacéuticos terapéuticos que se pueden combinar con el anticuerpo, pero no revela excipientes específicos que se puedan utilizar para formular una formulación estable de un anticuerpo anti-IL-33, por lo tanto, es claro que D1 no menciona acetato, clorhidrato de arginina o sacarosa para su uso en una formulación estable del anticuerpo anti-IL-33 reivindicado. Por lo tanto, contrario a las afirmaciones del Examinador, D1 no enseña una composición farmacéutica estable que comprenda un anticuerpo anti-IL-33.

Por otro lado, en cuanto a D2, este analiza el uso general de polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 188, manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa, dextrosa, dextrano 40, NaCl, arginina, glicina, metionina, ácido ascórbico, NaOAc, fosfato, citrato, acetato, tris, succinato e histidina

para su uso en formulaciones farmacéuticas para anticuerpos. Sin embargo, es de reconocer que el argumento del Examinador de que habría sido obvio seleccionar específicamente los excipientes reivindicados en sus concentraciones reclamadas revela un claro sesgo retrospectivo, más aún, teniendo en cuenta que D2 no proporciona ninguna orientación para seleccionar los excipientes reivindicados específicos y sus concentraciones para formular una composición de anticuerpos anti-IL-33 estable. D2 no enseña ni proporciona orientación para preparar una formulación de 1 mg/mL a 200 mg/mL del anticuerpo anti-IL-33 reclamado, 5 mM a 15 mM de acetato, 60 mM a 80 mM de clorhidrato de arginina, 3 % p/v a 7 % p/v de sacarosa y 0,06 % p/v a 0,1 % p/v de polisorbato 80.

En este sentido, el Examinador descarta los argumentos presentados en la anterior respuesta de que cada anticuerpo es único y que la estabilidad de la formulación es impredecible afirmando que el uso de excipientes comunes es rutinario en la técnica. Sin embargo, los argumentos del Examinador se contradicen con la literatura científica en la técnica de formulación de anticuerpos artículos citados anteriormente por el Solicitante, a saber, Daugherty *et al.*² y Wang *et al.*³, que establecen expresamente que cada anticuerpo tiene requisitos de estabilidad únicos derivados de las diferencias en las secuencias de aminoácidos que estipulan la especificidad del antígeno (Daugherty *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews* 58, 686-706, (2006), página 690, segunda columna, primer párrafo), y que un excipiente de formulación que estabiliza un anticuerpo específico puede no ser adecuado para otro debido a las diferencias en sus secuencias (Wang *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(1):1-26 (2007), página 14, segunda columna, primer párrafo completo).

Estas referencias dejan en claro que, si bien la estabilidad depende de los componentes particulares de la formulación (es decir, un anticuerpo formulado en agua solamente carecería de cualquier estabilidad significativa), la selección de los componentes de la formulación apropiados y si estabilizan o no cualquier anticuerpo particular depende de la estructura propia

² *Advanced Drug Delivery Reviews* 58, 686-706, 2006, página 690, segunda columna, primer párrafo

³ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(1):1-26, 2007, página 14, segunda columna, primer párrafo completo

del anticuerpo, es decir, la secuencia de aminoácidos que define su especificidad antigénica. En vista de las advertencias en la técnica que detallan que los requisitos de estabilidad únicos de cada anticuerpo dependen de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo, la persona medianamente versada en la materia no habría seleccionado D2 como punto de partida para formular una composición farmacéutica estable del anticuerpo anti-IL-33 reivindicado. Si bien, D1 menciona el anticuerpo y una discusión genérica de las composiciones, ni D1 ni D2 proporcionan ninguna guía específica para formular una composición farmacéutica estable de un anticuerpo anti-IL-33 con las secuencias de región variable reivindicadas.

Me permito además destacar que la disponibilidad de métodos de prueba analizados en el estado de la técnica para la formulación de composiciones de anticuerpos no le resta inventiva a la formulación que aquí se reclama, pues esta incluye excipientes cuidadosamente seleccionados y concentraciones definidas estrictamente para un anticuerpo con regiones variables definidas específicamente. La técnica de la formulación de anticuerpos está repleta de listas de excipientes potencialmente adecuados para su uso en la estabilización de ciertos anticuerpos, pero esto no puede hacer que cada formulación de anticuerpo estabilizado cuidadosamente probada y preparada sea obvia. Así pues, no existe una guía obvia en el estado del arte que cita el Examinador para que una persona medianamente versada en la materia seleccione una pequeña cantidad de excipientes específicos en concentraciones definidas estrictamente de las listas de cientos de excipientes potenciales de cualquier concentración dada. Con la gran variedad de posibles combinaciones de excipientes que se describen en la técnica y la ausencia de cualquier orientación, no es habitual realizar la cantidad de experimentación necesaria para identificar combinaciones adecuadas de excipientes para la estabilización (en lugar de aquellos que son desestabilizadores) de cualquier anticuerpo en particular. Por lo tanto, las formulaciones reclamadas en la presente invención si tienen nivel inventivo con respecto al estado del arte citado.

Al respecto, como se detalla en el Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, la viscosidad de la composición de anticuerpo anti-IL-33 reivindicada dependía en gran medida del

pH de la formulación farmacéutica (Párrafo [0125] y Figura 1), así como del agente modificador de la viscosidad específico y la concentración (Figura 2). En particular, la Figura 1 muestra que la viscosidad de la formulación anti-IL-33 aumenta de forma constante a valores de pH superiores a 5,5, y la Figura 2 muestra que el clorhidrato de arginina y el MgCl_2 fueron los más eficaces para reducir la viscosidad cuando se utilizaron en una concentración de 50 mM a 100 mM, como se reclama. A pesar de las prometedoras propiedades de viscosidad mostradas para el MgCl_2 , su presencia afectó negativamente a la estabilidad, promoviendo la formación de especies de alto peso molecular (HMW) (Párrafo [0126] y Figura 3). Por lo tanto, el rango reclamado de clorhidrato de arginina para hacer que la composición sea estable y tenga una viscosidad apropiada es un efecto técnico inesperado y superior que no es obvio a partir de las discusiones de la técnica citada. D1 y D2 no mencionan la viscosidad ni cómo abordar un problema relacionado con el pH y la viscosidad al formular un anticuerpo anti-IL-33.

Por lo tanto, está claro que ninguna de las sugerencias generales de formulación de anticuerpos de D1 o D2 habría proporcionado una guía específica para la formulación estable de un anticuerpo anti-IL-33.

Además, hay evidencia adicional en el Capítulo Descriptivo de que los excipientes reivindicados y sus cantidades dan como resultado efectos técnicos inesperados que no habrían sido obvios a partir de la técnica citada, el Ejemplo 4 demuestra el impacto de los parámetros de formulación en la viscosidad y la estabilidad, características y efectos técnicos que no se discutieron en el estado del arte citado. La Figura 4B muestra que los principales factores que influyeron en la formación de HMW fueron el pH, la concentración de clorhidrato de arginina y la concentración de sacarosa. El Ejemplo 5 revela que la concentración de surfactante también tiene un impacto significativo en la estabilidad de la formulación del anticuerpo anti-IL-33, mostrando la tendencia de que se observaron aumentos en el porcentaje relativo de especies de HMW para la muestra que contenía niveles más bajos de polisorbato 80. Por lo tanto, D1 y D2 no proporcionan las sugerencias necesarias para preparar dicha formulación, al menos porque no hay discusión en la técnica citada para una formulación estable del anticuerpo reivindicado a la

concentración reivindicada. Así pues, la formulación reivindicada no se deriva de manera obvia de las referencias citadas, pues estas no proporcionan una discusión suficiente para que la persona medianamente versada en la materia prepare las formulaciones que aquí se reclaman con los excipientes específicos reivindicados y sus concentraciones.

Así las cosas, vale la pena señalar que, de acuerdo con el el Manual Andino de Patentes (MAP), para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos a combinar las enseñanzas de los documentos. De este modo, la evaluación del nivel inventivo no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en dichos documentos una motivación específica para llevar a cabo de manera obvia y evidente las modificaciones necesarias para conducir a la persona medianamente versada en la materia con certeza al objeto que se reclama.

Lo anterior no sucede en el presente caso, pues como se señaló anteriormente, no hay ningún indicio en D1 para llevar a cabo la estructura específica de las formulaciones aquí reclamadas, para resolver el presente problema técnico y D2, no supera dichas deficiencias pues no proporciona divulgaciones puntuales que permitan llegar de manera obvia y evidente a los excipientes y las cantidades específicas en las que se incorporan en la formulación. Al menos por esto, la presente invención no es una derivación obvia de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador, ya que la persona medianamente versada en la materia no habría llegado clara e inequívocamente a la estructura del producto particular basada en las enseñanzas de dichos documentos esperando obtener composiciones que permitan estabilizar el anticuerpo anti-IL-33 particular en cuestión.

Entonces, el análisis de la actividad inventiva no puede basarse en si la invención fue posible de alcanzar, pues aplicar el estándar de “*posibilidad de alcanzar*” haría que todas las invenciones no fueran patentables y que el sistema de patentes no funcionara. Sin embargo, la

consideración relevante es lo que la persona experta habría hecho en la fecha de prioridad al estar motivada por conocimientos generales e indicaciones en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto reivindicado de la presente solicitud, a la luz del arte previo, requiere un esfuerzo inventivo por parte de la persona medianamente versada en la materia.

En el presente caso, es evidente entonces que nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues la estructura específica a saber, ingredientes y cantidades de la formulación no pudo haber sido predicho con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos procedimientos.

Al menos por lo anteriormente expuesto, parece que, en el momento de la realización del segundo examen de fondo, el Examinador no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del nivel inventivo, ya que esta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia las composiciones aquí reclamadas, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la SIC, reitero que la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los procedimientos de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como

“*análisis hindsight*” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “(...) *la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, (...) la oficina debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”. Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, la SIC no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda sesgada de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

Así pues, a la luz de las diferencias estructurales señaladas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, considero oportuno resaltar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. En el presente caso, ambas condiciones se cumplen, por lo tanto, considero que el nivel inventivo de la presente solicitud debe ser reconocido.

IV. PETICIÓN

⁴ Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO. Comunidad Andina de Naciones, 2022, Sección 11

1. Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

V. ANEXOS

1. Daugherty, *et al.*; y
2. Wang, *et al.*

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908

COLO-16813-0841-0054-8
ANR\ANR\ID-310712\WPC16813
No. M-2024-310712\ANR