

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

Referencia: Entrada en fase nacional – Solicitud internacional PCT
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. 12.240 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. De la solicitud de patente

1.1. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando que incluyen referencias a usos, no mencionan las cantidades o proporciones de todos los componentes.

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio donde se ha eliminado la expresión “*para inhibir la actividad de la proteína IL17a*”. En cuanto a las cantidades de los componentes, el solicitante no considera que las mismas constituyan una característica esencial de la invención y, por el contrario, incluirlas en la reivindicación 1 si constituye una limitación injustificada del alcance de la solicitud. Por tal motivo, no está de acuerdo con la sugerencia del examinador.

En cuanto a incluir el nombre del anticuerpo en la reivindicación 1, el solicitante considera que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia la siguiente definición que se da en la reivindicación 1:

“un anticuerpo anti-IL17a que comprende un dominio derivado de VHH y un dominio VL 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”

describe de manera clara e inequívoca al Netakimab. Por tal motivo, no considera necesario reemplazar dicha descripción por el nombre específico del compuesto.

2. Examen de patentabilidad

2.1. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 30, a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, argumentando que *“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D1, consiste en el 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 hidrocloreto de histidina monohidrato.”*, y concluyendo que *“(…) la inclusión de mismo tipo de agente tampón ya había sido divulgado en el documento D3, el cual es un documento que enseña distintas composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden un anticuerpo que se une específicamente a la IL-17A humana y entre los distintos excipientes enseña particularmente 20 mM de buffer histidina que está conformado: L-histidina/L-histidina clorhidrato monohidrato y manitol como estabilizador (pág. 1, “TECHNICAL FIELD” y reivindicación 1, pág. 27, último párrafo y pág. 57, en el ensayo “1.3 Part 3- Properties of a Preferred Final Market Composition”).”*

De igual forma, el examinador objeta el nivel inventivo de la reivindicación 31 a la luz de las enseñanzas de D1 y D3, argumentando que *“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 31 y el proceso de preparación de la composición farmacéutica divulgada en D1, consiste en que se combina el anticuerpo con un agente tampón a base de histidina.”*, y concluyendo que *“(…) la anterior diferencia ya había sido divulgado en el documento D3, en el cual se enseña un proceso para la preparación de una formulación líquida de anticuerpo que comprende un anticuerpo que se une específicamente a la IL-17^a humana y entre los distintos excipientes enseña particularmente 20 mM de buffer histidina que está conformado: L-histidina/L-histidina clorhidrato monohidrato y manitol como estabilizador (pág. 1, “TECHNICAL FIELD” y reivindicación 1; pág. 3, últimos dos párrafos; pág. 27, último párrafo; y pág. 57, en el ensayo “1.3 Part 3- Properties of a Preferred Final Market Composition”).”*

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se corrige la reivindicación 1 para incluir que la composición comprende un solubilizante, algo que ni D1 ni D3 enseñan o sugieren. Asimismo, presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:

La composición de la presente invención es diferente de la composición de D1 (RU2609627) porque incluye 5 ingredientes obligatorios: agua, anticuerpo anti-IL17a específico, solubilizante, 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 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 D3 proporciona ejemplos solo para composiciones líquidas estables que contienen anticuerpos contra la IL-17 y fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que comprenden 150 mg/ml de anticuerpo anti-IL17 (por ejemplo, secukinumab), 200 mM de trehalosa dihidratada, 20 mM de L-histidina/clorhidrato de L-histidina monohidratado (en adelante, abreviado como solución tampón de histidina), con un valor de pH de 5,8, y L-metionina y polisorbato 80. Además, D3 (Figuras 1-6, pp. 45-48) muestra el impacto de la L-metionina en la estabilidad de la composición. En la página 46 (párrafo 'Figura 1') D3 enseña: "Solo se observó que la L-metionina tenía un efecto estabilizador constante sobre el secukinumab".

La composición de la presente solicitud **no contiene L-metionina** como ingrediente obligatorio. Las composiciones bajo la presente aplicación **sin L-metionina muestran una alta estabilidad**. El párrafo [00767] D3 revela composiciones **sin L-metionina** en ensayos clínicos. Además, el Netakimab en la presente solicitud tiene una estructura muy diferente del secukinumab de D3, ya que contiene el dominio VHH junto con VL directamente.

Además, la composición de esta estructura de anticuerpo contenida en el dominio VHH junto con VL directamente bajo la presente solicitud muestra una alta estabilidad durante el termoestrés a 50 °C, la prueba de agitación y la congelación.

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 tampón a base de histidina y manitol, o una combinación de un agente tampón a base de acetato y trehalosa y D3, en el que la composición debe comprender L-metionina para proporcionar una composición farmacéutica en la presente aplicación que sea adecuada para anticuerpos que contengan el dominio VHH junto con VL directamente y no contengan L-metionina, y al mismo tiempo muestre una alta estabilidad coloidal y de agregación durante el termoestrés a 50 °C, la prueba de agitación y la congelación. (véanse los ejemplos 1 y 2)

En sustento de lo anterior, citamos 2 artículos

La relación directa entre los excipientes de la composición y las diferentes estructuras del anticuerpo está bien reconocida en el estado de la técnica. Por ejemplo, Wang et al enseñan en abstracto 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"* (ver Gráfico 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 la página 4, párrafo 2 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 D3 no podrán proporcionar una solución al problema técnico de la presente invención.

Siendo así, NO se espera que la persona experta en la materia **tenga** la motivación para combinar D1, en el que D1 no revela específicamente que la composición farmacéutica acuosa incluye una combinación de un agente amortiguador a base de acetato y trehalosa y D3, en el que los documentos revelan información sobre anticuerpos con una estructura diferente y, al mismo tiempo, muestra una alta estabilidad coloidal y de agregación durante el termoestrés a 50 °C, prueba de agitación y congelación. (véanse los ejemplos 1-3 de la presente invención).

Nos gustaría señalar que el anticuerpo de la presente invención es único, el único con un fragmento de VHH. Se seleccionaron excipientes para este anticuerpo por su excelente estabilidad. Esta composición ha demostrado su eficacia en estudios clínicos. esta composición también se registró en la Federación Rusa y se utiliza. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8322379/pdf/13555_2021_Article_554.pdf)

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.

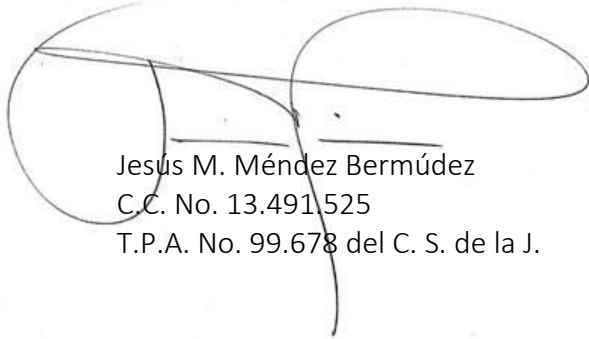
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
2. 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 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; y
 - 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 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 hidrocloreto 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; y
 - un solubilizante adecuado.
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 la reivindicación 1, en donde dicho solubilizante es poloxamer 188.

10. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 9, en donde dicho poloxamer 188 está en una cantidad mayor que 0 mg/ml pero igual o menor que 1 mg/ml.

11. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral a un sujeto 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

12. La composición farmacéutica acuosa según se define en la reivindicación 11, 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

13. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto 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;
y
un solubilizante adecuado

14. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 13, en donde dicho anticuerpo anti-IL17a es Netakimab.

15. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 14, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 5 mg/ml a 150 mg/ml.

16. La composición acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 10 mg/ml a 120 mg/ml.

17. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 60 mg/ml.

18. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 100 mg/ml.

19. La composición farmacéutica acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde dicho Netakimab está presente en una cantidad de 120 mg/ml.

20. 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.

21. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 13, en donde dicho solubilizante es poloxamer 188.

22. La composición farmacéutica acuosa como se define en la reivindicación 21, donde dicho poloxamer 188 es desde una cantidad superior a 0 mg/ml hasta igual o inferior a 1,0 mg/ml.

23. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral a un sujeto 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

24. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral a un sujeto 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

25. La composición farmacéutica acuosa según se define en la reivindicación 24, 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.

26. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto 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

27. Una composición farmacéutica acuosa adecuada para la administración parenteral a un sujeto 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 $5,0 \pm 0,5$

28. La composición farmacéutica acuosa según se define en la reivindicación 27, 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.

29. Un método para producir una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto 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.

30. El método según la reivindicación 29, en donde dicho anticuerpo anti-IL17a es Netakimab.

31. Un método para producir una composición farmacéutica acuosa adecuada para administración parenteral a un sujeto 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.

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



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2024/0013536
Recibo: 24-79692
Fecha: 04/10/2024

WOLFMENDEZ ABOGADOS ASOCI SAS
CC: 830.029.907
Pago PSE No: 1024918
CUS: 959904566

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2021/0013244

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