

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0011648
Asunto: Solicitud de patente de invención para: “FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-IL-33”
Solicitante: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
Fecha de solicitud: 2 de septiembre de 2021

RESPUESTA A TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, 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. **15403**, emitido el 10 de septiembre de 2025 y notificado el 11 de septiembre de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de darle claridad y limitar el alcance de la presente solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el actualmente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 10, 12 a 15 y 20.
- Se eliminó el término “*estable*” de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio.
- En la Reivindicación 1 se eliminó la definición del anticuerpo mediante las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera. En su lugar, se introdujeron las secuencias correspondientes a las regiones determinantes de complementariedad de las cadenas pesada y ligera. Además, se eliminó el término “*aproximadamente*”.
- Se elimina la expresión “*anti-IL-33*” de las nuevas Reivindicaciones 13 y 14 (antiguas Reivindicaciones 18 y 19, respectivamente).

Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se han ajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el nuevo Capítulo Reivindicatorio queda conformado por **16 Reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA CORRECCIÓN DE IRREGULARIDADES EN LA ACTUACIÓN ADMINISTRATIVA

El Despacho informa que las modificaciones realizadas al listado de secuencias no cumplen con los parámetros del artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, ya que amplían la materia inicialmente divulgada en la descripción de la solicitud. En particular, señala que dichas modificaciones introducen variaciones sustanciales en las SEQ ID NO: 1, 2, 9 y 10, las cuales no constituyen correcciones formales, sino la incorporación de información técnica nueva que no se encontraba de manera directa e inequívoca en la divulgación original.

Ante tales observaciones, deseo señalar que las modificaciones no amplían el alcance inicialmente divulgado, sino que corrigen errores evidentes. Asimismo, señalo que las mismas modificaciones han sido realizadas y aceptadas en otras jurisdicciones que siguen normas similares al artículo 34 de la Decisión 486, el cual prohíbe enmiendas que amplíen la materia inicialmente divulgada. Estas jurisdicciones incluyen Estados Unidos (Solicitud de Patente Estadounidense No. 16/825,007), Europa (Solicitud de Patente Europea No. 20718107.4), Japón (Solicitud de Patente Japonesa No. 2021-556435), China (Solicitud de Patente China No. 202080021576.X), Corea (Solicitud de Patente Coreana No. 10-2021-7033469), Arabia Saudita (Solicitud de Patente de Arabia Saudita No. 521430229) e Israel (Solicitud de Patente Israelí No. 286024).

Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

(a) Eliminación de “cga” del extremo 3’ de la SEQ ID NO: 9 (la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena ligera, LCVR) y del correspondiente “Arg” del extremo C-terminal de la SEQ ID NO: 10 (la secuencia de aminoácidos codificada).

Una solicitud de patente incluye no solo lo que se describe de manera expresa, sino también lo que necesaria e inevitablemente está presente como resultado de dicha descripción. Por

lo tanto, la materia divulgada inicialmente en la solicitud abarca tanto las divulgaciones expresas como las inherentes.

La secuencia completa de la cadena ligera (LC), proporcionada como SEQ ID NO: 20, incluye tanto la región variable de la cadena ligera (LCVR) como la región constante de la LC, dispuestas desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal. En consecuencia, el residuo final de la LCVR y el residuo inicial de la región constante de la LC constituyen divulgaciones inherentes proporcionadas por esta secuencia.

Una persona experta en la materia podría identificar el residuo final de la LCVR y el residuo inicial de la región constante de la LC en la secuencia completa, ya que estos residuos suelen estar conservados. Para una identificación precisa, una persona experta consultaría bases de datos establecidas como:

- IMGT (International ImMunoGeneTics Information System), que proporciona información integral sobre secuencias de inmunoglobulinas y receptores de células T.
- UniProt, que incluye detalles sobre las regiones constantes de diversas cadenas ligeras (por ejemplo, cadenas kappa o lambda humanas).
- GenBank, una base de datos de nucleótidos con secuencias completas de anticuerpos.

Habría sido evidente para una persona experta en la materia que el residuo “Arg” en la posición 107 (el extremo C-terminal) de la SEQ ID NO: 10 (la secuencia de aminoácidos de la LCVR) es en realidad el primer residuo de la región constante de la LC. En primer lugar, los residuos 107-213 de la SEQ ID NO: 20 (la cadena ligera completa), comenzando con “Arg-Thr-Val-Ala-Ala”, coinciden exactamente con la región constante kappa humana publicada (véase la página 7 de la secuencia IGKC - Immunoglobulin kappa constant previamente presentada). En segundo lugar, se sabe que la región constante kappa humana comienza con la secuencia “Arg-Thr-Val-Ala-Ala”. Por lo tanto, el residuo “Arg” en la posición 107 de la SEQ ID NO: 10 marca el inicio de la región constante de la LC y no forma parte de la LCVR.

En consecuencia, la SEQ ID NO: 10 ha sido revisada para eliminar el residuo C-terminal “Arg” que no correspondía, y la SEQ ID NO: 9 ha sido corregida eliminando el codón terminal “cga” correspondiente.

(b) Correcciones del nucleótido faltante en las secuencias de las SEQ ID NO.

La secuencia de aminoácidos de una proteína se obtiene mediante la traducción de su secuencia de nucleótidos correspondiente. En consecuencia, la secuencia de aminoácidos debe corresponder directamente a la secuencia de nucleótidos según la traducción de codones. Cuando una secuencia de nucleótidos no coincide con la secuencia de aminoácidos producida por la traducción de codones, dicha inconsistencia constituye un error evidente.

Con respecto a la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 2, el párrafo [0117] de la solicitud PCT muestra que la SEQ ID NO: 2 es la secuencia de aminoácidos traducida a partir de la SEQ ID NO: 1 para la HCVR. A continuación se muestra la traducción codón por codón de la SEQ ID NO: 1 en la SEQ ID NO: 2.

aggtg	cag	ctg	gtg	gag	tct	ggg	gga	aac	ttg	gaa	cag	cct	ggg	ggg	tcc	ctt	aga	ctc	tcc
V	Q	L	V	E	S	G	G	N	L	E	Q	P	G	G	S	L	R	L	S
tgt	aca	gcc	tct	gga	ttc	acc	ttt	agc	aga	tct	gcc	atg	aac	tgg	gtc	cgc	cgg	gct	cca
C	T	A	S	G	F	T	F	S	R	S	A	M	N	W	V	R	R	A	P
ggg	aag	ggg	ctg	gag	tgg	gtc	tca	gga	att	agt	ggg	agg	ggg	cga	aca	tac	tac	gca	
G	K	G	L	E	W	V	S	G	I	S	G	S	G	G	R	T	Y	Y	A
gac	tcc	gtg	aag	ggc	cgg	ttc	acc	atc	tcc	aga	gac	aat	tcc	aag	aat	acg	cta	tat	ctg
D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L
caa	atg	aac	agc	ctg	agc	gcc	gag	gac	acg	gcc	gca	tat	tac	tgt	gcg	aaa	gat	tcg	tat
Q	M	N	S	L	S	A	E	D	T	A	A	Y	Y	C	A	K	D	S	Y
act	acc	agt	tgg	tac	gga	ggg	atg	gac	gtc	tgg	ggc	cac	ggg	acc	acg	gtc	acc	gtc	tcc
T	T	S	W	Y	G	G	M	D	V	W	G	H	G	T	T	V	T	V	S
tca																			
S																			

Como se muestra, la SEQ ID NO: 1 contiene dos nucleótidos adicionales (“ag”) en su extremo 5’, lo cual constituye un error evidente derivado de la omisión de un nucleótido necesario para codificar el primer residuo de aminoácido. Considerando este error, una alineación de la secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de la cadena pesada con todos los alelos disponibles públicamente de la región variable de la cadena pesada de IgG humana muestra que los diez alelos más similares comienzan con un nucleótido “g” (véase el documento IMGT_V-QUEST_HCVR_10 previamente presentado). Aunque las secuencias no son 100% idénticas debido a diferencias naturales en las regiones CDR, la alineación deja inmediatamente claro que el nucleótido faltante en la SEQ ID NO: 1 es “g” y que el residuo de aminoácido faltante correspondiente en la SEQ ID NO: 2 es “Glu”, codificado por el codón “gag”.

En consecuencia, en la modificación presentada el 16 de abril de 2024, el Solicitante corrigió este error evidente añadiendo un nucleótido “g” en la primera posición de la SEQ ID NO: 1, restableciendo así el codón “gag” que codifica el residuo “Glu”. De manera coherente con esta corrección, el Solicitante también añadió el residuo “Glu” en el extremo N-terminal de la SEQ ID NO: 2.

Con respecto a la SEQ ID NO: 17 (la secuencia de ADN de la cadena pesada) y la SEQ ID NO: 18 (la secuencia proteica correspondiente), el párrafo [0117] de la solicitud PCT muestra que la SEQ ID NO: 18 es la secuencia de aminoácidos traducida a partir de la SEQ ID NO: 17. A continuación se muestra la traducción codón por codón de la SEQ ID NO: 17 en la SEQ ID NO: 18.

aggtg	cag	ctg	gtg	gag	tct	ggg	gga	aac	ttg	gaa	cag	cct	ggg	ggg	tcc	ctt	aga	ctc	tcc
V	Q	L	V	E	S	G	G	N	L	E	Q	P	G	G	S	L	R	L	S
tgt	aca	gcc	tct	gga	ttc	acc	ttt	agc	aga	tct	gcc	atg	aac	tgg	gtc	cgc	cgg	gct	cca
C	T	A	S	G	F	T	F	S	R	S	A	M	N	W	V	R	R	A	P
ggg	aag	ggg	ctg	gag	tgg	gtc	tca	gga	att	agt	ggt	agt	ggt	ggt	cga	aca	tac	tac	gca
G	K	G	L	E	W	V	S	G	I	S	G	S	G	G	R	T	Y	Y	A
gac	tcc	gtg	aag	ggc	cgg	ttc	acc	atc	tcc	aga	gac	aat	tcc	aag	aat	acg	cta	tat	ctg
D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	D	N	S	K	N	T	L	Y	L
caa	atg	aac	agc	ctg	agc	gcc	gag	gac	acg	gcc	gca	tat	tac	tgt	gcg	aaa	gat	tcg	tat
Q	M	N	S	L	S	A	E	D	T	A	A	Y	Y	C	A	K	D	S	Y
act	acc	agt	tgg	tac	gga	ggt	atg	gac	gtc	tgg	ggc	cac	ggg	acc	acg	gtc	acc	gtc	tcc
T	T	S	W	Y	G	G	M	D	V	W	G	H	G	T	T	V	T	V	S
tca	gcc	tcc	acc	aag	ggc	cca	tcg	gtc	ttc	ccc	ctg	gcg	ccc	tgc	tcc	agg	agc	acc	tcc
S	A	S	T	K	G	P	S	V	F	P	L	A	P	C	S	R	S	T	S
gag	agc	aca	gcc	gcc	ctg	ggc	tgc	ctg	gtc	aag	gac	tac	ttc	ccc	gaa	ccg	gtg	acg	gtg
E	S	T	A	A	L	G	C	L	V	K	D	Y	F	P	E	P	V	T	V
tcg	tgg	aac	tca	ggc	gcc	ctg	acc	agc	ggc	gtg	cac	acc	ttc	ccg	gct	gtc	cta	cag	tcc
S	W	N	S	G	A	L	T	S	G	V	H	T	F	P	A	V	L	Q	S
tca	gga	ctc	tac	tcc	ctc	agc	agc	gtg	gtg	acc	gtg	ccc	tcc	agc	agc	ttg	ggc	acg	aag
S	G	L	Y	S	L	S	S	V	V	T	V	P	S	S	S	L	G	T	K
acc	tac	acc	tgc	aac	gta	gat	cac	aag	ccc	agc	aac	acc	aag	gtg	gac	aag	aga	gtt	gag
T	Y	T	C	N	V	D	H	K	P	S	N	T	K	V	D	K	R	V	E
tcc	aaa	tat	ggt	ccc	cca	tgc	cca	ccc	tgc	cca	gca	cct	gag	ttc	ctg	ggg	gga	cca	tca
S	K	Y	G	P	P	C	P	P	C	P	A	P	E	F	L	G	G	P	S
gtc	ttc	ctg	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	act	ctc	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc
V	F	L	F	P	P	K	P	K	D	T	L	M	I	S	R	T	P	E	V
acg	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cag	gaa	gac	ccc	gag	gtc	cag	ttc	aac	tgg	tac	gtg
T	C	V	V	V	D	V	S	Q	E	D	P	E	V	Q	F	N	W	Y	V
gat	ggc	gtg	gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	ttc	aac	agc	acg
D	G	V	E	V	H	N	A	K	T	K	P	R	E	E	Q	F	N	S	T
tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aac	ggc	aag	gag	tac
Y	R	V	V	S	V	L	T	V	L	H	Q	D	W	L	N	G	K	E	Y
aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	ggc	ctc	ccg	tcc	tcc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc
K	C	K	V	S	N	K	G	L	P	S	S	I	E	K	T	I	S	K	A
aaa	ggg	cag	ccc	cga	gag	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cag	gag	gag	atg	acc
K	G	Q	P	R	E	P	Q	V	Y	T	L	P	P	S	Q	E	E	M	T
aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tac	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg
K	N	Q	V	S	L	T	C	L	V	K	G	F	Y	P	S	D	I	A	V
gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac
E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	T	P	P	V	L	D
tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	agg	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	gag
S	D	G	S	F	F	L	Y	S	R	L	T	V	D	K	S	R	W	Q	E
ggg	aat	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	aca	cag	aag
G	N	V	F	S	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K
tcc	ctc	tcc	ctg	tct	ctg	ggt	aaa	tga											
S	L	S	L	S	L	G	K	-											

Como se muestra, la SEQ ID NO: 17 contiene dos nucleótidos adicionales (‘ag’) en su extremo 5’, lo cual constituye un error evidente derivado de la omisión de un nucleótido necesario para codificar el primer residuo de aminoácido. Debido a que la SEQ ID NO: 17

incluye la secuencia de la región variable de la cadena pesada (HCVR) correspondiente a la SEQ ID NO: 1, el mismo tipo de error identificado en la SEQ ID NO: 1 también está presente en la SEQ ID NO: 17. En consecuencia, se corrigió la SEQ ID NO: 17 añadiendo un nucleótido ‘g’ en la primera posición del extremo 5’, por razones análogas a las que sustentaron la corrección de la SEQ ID NO: 1. La SEQ ID NO: 18, la secuencia proteica correspondiente traducida a partir de la SEQ ID NO: 17, fue corregida en paralelo para reflejar esta enmienda.

Con respecto a la SEQ ID NO: 9 (la secuencia de ADN de la LCVR) y la SEQ ID NO: 10 (la secuencia proteica correspondiente), el párrafo [0117] de la solicitud PCT muestra que la SEQ ID NO: 10 es el producto de traducción de la SEQ ID NO: 9. A continuación se muestra la traducción codón por codón de la SEQ ID NO: 9 en la SEQ ID NO: 10.

acatc	cag	atg	acc	cag	tct	cca	tct	tcc	gtg	tct	gca	tct	gta	gga	gac	aga	gtc	acc	atc
I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	V	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I
act	tgt	cgg	gcg	agt	cag	ggt	att	ttc	agc	tgg	tta	gcc	tgg	tat	cag	cag	aaa	cca	gga
T	C	R	A	S	Q	G	I	F	S	W	L	A	W	Y	Q	Q	K	P	G
aaa	gcc	cct	aag	ctc	ctg	atc	tat	gct	gct	tcc	agt	tta	caa	agt	ggg	gtc	cca	tca	aga
K	A	P	K	L	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	S	G	V	P	S	R
ttc	agc	ggc	agt	gga	tct	ggg	aca	gat	ttc	act	ctc	acc	atc	agc	agc	ctg	cag	cct	gag
F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E
gat	ttt	gca	att	tac	tat	tgt	caa	cag	gct	aac	agt	gtc	cgc	atc	acc	ttc	ggc	caa	ggg
D	F	A	I	Y	Y	C	Q	Q	A	N	S	V	P	I	T	F	G	Q	G
aca	cga	ctg	gag	att	aaa	cga													
T	R	L	E	I	K	R													

Como se muestra, la SEQ ID NO: 9 contiene dos nucleótidos adicionales (“ac”) en su extremo 5’, lo que constituye un error evidente derivado de la omisión de un nucleótido necesario para codificar el primer residuo de aminoácido. Para confirmar la naturaleza del nucleótido faltante, se alineó la secuencia de ácido nucleico correspondiente a la región variable de la cadena ligera con todos los alelos disponibles públicamente de la región variable de la cadena ligera kappa humana. Este análisis muestra que los diez alelos más similares comienzan con un nucleótido “g” (véase IMGT_V-QUEST_LCVR_10). Aunque las secuencias no son 100% idénticas debido a la variabilidad en las CDR, resulta inmediatamente evidente que el nucleótido faltante en el extremo 5’ de la SEQ ID NO: 9 es un “g”, y que el residuo de aminoácido N-terminal faltante en la SEQ ID NO: 10 es “Asp”, codificado por el codón “gac”. Una comparación similar con alelos de cadenas ligeras lambda humanas muestra identidades sustancialmente menores (véase IMGT_V-QUEST_lambda previamente presentado), lo que confirma aún más que la LCVR corresponde a una cadena ligera kappa. Esto también se ve respaldado por el hecho de que la secuencia de la región constante de la cadena ligera es 100% idéntica a la región constante kappa humana publicada, como se discute más adelante.

Con respecto a la SEQ ID NO: 19 (la secuencia de ADN de la cadena ligera) y la SEQ ID NO: 20 (la secuencia proteica correspondiente traducida), el párrafo [0117] de la solicitud PCT identifica la SEQ ID NO: 20 como el producto de traducción de la SEQ ID NO: 19. A continuación se muestra la traducción codón por codón de la SEQ ID NO: 19 en la SEQ ID NO: 20.

acatc	cag	atg	acc	cag	tct	cca	tct	tcc	gtg	tct	gca	tct	gta	gga	gac	aga	gtc	acc	atc
I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	V	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I
act	tgt	cgg	gcg	agt	cag	ggt	att	ttc	agc	tgg	tta	gcc	tgg	tat	cag	cag	aaa	cca	gga
T	C	R	A	S	Q	G	I	F	S	W	L	A	W	Y	Q	Q	K	P	G
aaa	gcc	cct	aag	ctc	ctg	atc	tat	gct	gct	tcc	agt	tta	caa	agt	ggg	gtc	cca	tca	aga
K	A	P	K	L	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	S	G	V	P	S	R
ttc	agc	ggc	agt	gga	tct	ggg	aca	gat	ttc	act	ctc	acc	atc	agc	agc	ctg	cag	cct	gag
F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E
gat	ttt	gca	att	tac	tat	tgt	caa	cag	gct	aac	agt	gtc	ccg	atc	acc	ttc	ggc	caa	ggg
D	F	A	I	Y	Y	C	Q	Q	A	N	S	V	P	I	T	F	G	Q	G
aca	cga	ctg	gag	att	aaa	cga	act	gtg	gct	gca	cca	tct	gtc	ttc	atc	ttc	ccg	cca	tct
T	R	L	E	I	K	R	T	V	A	A	P	S	V	F	I	F	P	P	S
gat	gag	cag	ttg	aaa	tct	gga	act	gcc	tct	ggt	gtg	tgc	ctg	ctg	aat	aac	ttc	tat	ccc
D	E	Q	L	K	S	G	T	A	S	V	V	C	L	L	N	N	F	Y	P
aga	gag	gcc	aaa	gta	cag	tgg	aag	gtg	gat	aac	gcc	ctc	caa	tcg	ggt	aac	tcc	cag	gag
R	E	A	K	V	Q	W	K	V	D	N	A	L	Q	S	G	N	S	Q	E
agt	gtc	aca	gag	cag	gac	agc	aag	gac	agc	acc	tac	agc	ctc	agc	agc	acc	ctg	acg	ctg
S	V	T	E	Q	D	S	K	D	S	T	Y	S	L	S	S	T	L	T	L
agc	aaa	gca	gac	tac	gag	aaa	cac	aaa	gtc	tac	gcc	tgc	gaa	gtc	acc	cat	cag	ggc	ctg
S	K	A	D	Y	E	K	H	K	V	Y	A	C	E	V	T	H	Q	G	L
agc	tgc	ccc	gtc	aca	aag	agc	ttc	aac	agg	gga	gag	tgt	tag						
S	S	P	V	T	K	S	F	N	R	G	E	C	-						

Como se muestra, existen nucleótidos adicionales “ac” en el extremo 5’, lo que constituye un error evidente derivado de la falta de un nucleótido necesario para codificar el primer residuo de aminoácido. Debido a que la SEQ ID NO: 19 es la secuencia de ADN de la cadena ligera que comprende la LCVR mostrada en la SEQ ID NO: 9, la SEQ ID NO: 19 ha sido corregida añadiendo una “g” en el extremo 5’, por las mismas razones descritas anteriormente para la corrección de la SEQ ID NO: 9. La SEQ ID NO: 20, la secuencia proteica correspondiente traducida a partir de la SEQ ID NO: 19, ha sido corregida en consecuencia.

Por al menos las razones expuestas, las modificaciones al listado de secuencias presentadas el 16 de abril de 2024 corrigen errores evidentes y no amplían el alcance de la materia divulgada.

En consecuencia, solicito respetuosamente el retiro de la objeción y que las modificaciones previamente presentadas al listado de secuencias sean incorporadas al expediente.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con un alcance más limitado. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

3.1. Dentro del señalado Oficio 15403, el Examinador indica que la Reivindicación 12 no es clara porque se relaciona con el envase de la composición farmacéutica y no se describen las características técnicas de dichos envases.

En respuesta, me permito resaltar que, en atención a las amables sugerencias del Examinador, el Solicitante ha eliminado la antigua Reivindicación 12 del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial.

3.2. Por otro lado, en atención a las amables sugerencias del Examinador, en relación con la falta de concisión de las Reivindicaciones 13 a 15 y 20 por repetir materia reclamada en la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 11), me permito indicar que el Solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones objetadas por el Examinador, por lo que considero superada cualquier objeción al respecto.

3.3. De manera similar, teniendo en cuenta que la antigua Reivindicación 10 objetada por reclamar resultados a alcanzar ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio aquí modificado, considero superada la objeción de claridad en referencia.

3.4. El Examinador objeta la expresión “estable” en la totalidad del Capítulo Reivindicatorio en tanto considera que no le otorga características técnicas a la composición reclamada. Doy por superada dicha objeción, por cuanto la expresión indicada ha sido completamente eliminada del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial.

Con base en las modificaciones y explicaciones anteriores, considero entonces que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad, concisión, y suficiencia, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

Nro.	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 de 2016
D3	ES2685440	<i>“Composición de anticuerpo contra interleuquina-13”</i>	9 de octubre de 2018

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D3, dado que la formulación farmacéutica reclamada podría supuestamente derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas de dichas referencias citadas. Adicionalmente, 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, clorhidrato de arginina, sacarosa y polisorbato para estabilizar anticuerpos, ya había sido previsto en D3 que se refiere a composiciones de anticuerpos monoclonales contra IL-13 en solución; 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 concentraciones.

En este sentido, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona normalmente versada en la materia a la invención reclamada en la Reivindicación 1 aquí modificada.

En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre el alcance de la presente invención, la cual se dirige a una formulación farmacéutica líquida para estabilizar un anticuerpo anti-hIL-33. La Reivindicación 1 requiere una combinación de las siguientes características, entre otras:

- (i) un anticuerpo anti-hIL-33 a una concentración de 1 mg/mL a 200 mg/mL;
 - (ii) 5 mM a 15 mM de acetato;
 - (iii) 60 mM a 80 mM de clorhidrato de arginina;
 - (iv) 3% p/v a 7% p/v de sacarosa; y
 - (v) 0.06% p/v a 0.1% p/v de polisorbato 80;
- en donde la formulación tiene un pH de 5 a 5.6.

D1–D3, ya sea considerados individualmente o en combinación, no enseñan ni sugieren la combinación de características requerida por la Reivindicación 1.

D1 se centra en métodos para tratar enfermedades inflamatorias mediante una combinación de un anticuerpo anti-IL-4R y un anticuerpo anti-IL-33, en lugar de centrarse en formulaciones líquidas de estos anticuerpos. De hecho, D1 no divulga ninguna formulación líquida específica para un anticuerpo anti-IL-33, y mucho menos concentraciones de excipientes para dichas formulaciones.

D2 no subsana las deficiencias de D1. D2 reconoce que *“cada anticuerpo es único”* (p. 2, primer párrafo), y que desarrollar una formulación estable para un anticuerpo requiere experimentación excesiva y un esfuerzo inventivo. Esto queda evidenciado por el *“enfoque de plataforma”* de D2, que se basa en una evaluación empírica de diversos tampones, sales, surfactantes, polisacáridos, aminoácidos y antioxidantes para identificar condiciones de formulación adecuadas. D2 únicamente divulga excipientes de manera general. D2 no proporciona ninguna enseñanza que indique al experto en la materia que los componentes de la formulación reivindicada, en lugar de otros componentes posibles, estabilizarían un anticuerpo anti-IL-33. Existen cientos o miles de excipientes, incluidos los listados de tampones, sales, surfactantes, polisacáridos, aminoácidos y antioxidantes mencionados en D2. Sin una orientación específica, una persona con conocimientos ordinarios en la materia quedaría reducida a un simple plan de investigación que requeriría esfuerzo inventivo y experimentación excesiva para identificar una formulación líquida adecuada para estabilizar el anticuerpo anti-IL-33.

Esta posición se ve además respaldada por Wang et al. (*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(1):1-26, 2007, en lo sucesivo *“Wang”*) y Daugherty et al. (*Advanced Drug Delivery Reviews* 58, 686-706, 2006, en lo sucesivo *“Daugherty”*). Wang enseña que, aunque los anticuerpos comparten ciertas similitudes estructurales, el desarrollo de productos farmacéuticos comerciales basados en anticuerpos no ha sido sencillo debido a su comportamiento en solución, único y a menudo impredecible. Wang enseña además que diversos aspectos del desarrollo de formulaciones deben examinarse cuidadosamente para identificar los atributos críticos necesarios para la estabilización de anticuerpos. Daugherty resalta los desafíos de la formulación de anticuerpos, incluidos los distintos mecanismos de degradación que afectan la estabilidad de los anticuerpos.

En consecuencia, D2, Wang y Daugherty dejan claro colectivamente que la formulación de cualquier anticuerpo en particular requiere componentes de formulación específicos para tener en cuenta las diferencias estructurales en las proteínas. En particular, una persona experta en la materia entendería a partir de las enseñanzas de estas referencias que cada anticuerpo tiene requerimientos de estabilidad únicos derivados de diferencias en la secuencia de aminoácidos (véase Daugherty, p. 690, segunda columna, primer párrafo), y que un excipiente de formulación que estabilice un anticuerpo específico puede no ser

adecuado para otro debido a las diferencias en sus secuencias (véase Wang, p. 14, segunda columna, primer párrafo completo). Por lo tanto, la formulación de anticuerpos es inherentemente impredecible, y cada anticuerpo generalmente requiere la determinación empírica de los excipientes y las condiciones de formulación apropiadas para lograr una estabilidad aceptable.

D3 tampoco subsana las deficiencias de D1. Primero, D3 no divulga la formulación líquida de la Reivindicación 1. En su lugar, D3 describe una formulación líquida que contiene tampón de acetato de sodio 50 mM, cloruro de sodio 85 mM y 0.01% de polisorbato 80 (p/p). Sin embargo, la concentración de acetato de sodio en D3 (50 mM) está muy fuera del rango de 5 mM a 15 mM requerido por la Reivindicación 1. Además, los 85 mM de cloruro de sodio en D3 no son un componente requerido de la formulación de la Reivindicación 1. Asimismo, D3 enseña un rango de concentración de sacarosa de 1 a 100 mM, mucho más amplio que el rango de 0.3% a 7% especificado en la reivindicación 1, y no proporciona ninguna orientación hacia la concentración específica de sacarosa requerida en la reivindicación 1.

En segundo lugar, D3 no proporciona ninguna razón para que una persona experta en la materia seleccione y modifique su formulación para llegar a la formulación reivindicada. Existen muchas formulaciones posibles de anticuerpos, y D3 representa solo una de ellas. D3 se centra específicamente en anticuerpos anti-IL-13 y sus formulaciones, y no discute, enseña ni sugiere formulaciones para anticuerpos anti-IL-33. De hecho, D3 guarda completo silencio sobre los anticuerpos anti-IL-33. Como se discutió anteriormente, una formulación desarrollada para estabilizar un anticuerpo puede no ser adecuada para otro debido a las propiedades fisicoquímicas únicas de cada anticuerpo, como la secuencia de aminoácidos, el punto isoeléctrico y la hidrofobicidad. Por lo tanto, un experto en la materia reconocería que los excipientes que estabilizan un anticuerpo anti-IL-13 pueden tener poco o ningún efecto -o incluso desestabilizar- un anticuerpo anti-IL-33. Sin embargo, D3 no proporciona ningún incentivo para seleccionar y modificar su formulación con el fin de lograr la formulación reivindicada para estabilizar un anticuerpo anti-IL-33.

En consecuencia, incluso si D1 y D2 se combinaran con D3, una persona experta en la materia aún no habría llegado a la combinación de características requerida por las reivindicaciones, al menos debido a la impredecibilidad inherente de la formulación de anticuerpos.

Es importante señalar que las formulaciones reivindicadas por el Solicitante incluyen excipientes cuidadosamente seleccionados y concentraciones estrechamente definidas, adaptadas para el anticuerpo reivindicado con regiones variables específicamente

definidas. Estas regiones, como enseña la técnica, juegan un papel clave en la determinación de la estabilidad del anticuerpo en relación con los excipientes elegidos (véase Daugherty). Los componentes específicos y sus concentraciones en la formulación reivindicada dan como resultado un anticuerpo anti-IL-33 que maximiza características críticas como la viscosidad deseada, la ausencia de agregación, la estabilidad térmica y la estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo, tal como se demuestra en los ejemplos de la presente solicitud.

Por ejemplo, como se muestra en el Ejemplo 3 de la solicitud, la viscosidad del anticuerpo anti-IL-33 reivindicado es altamente sensible al pH de la formulación farmacéutica (véase párrafo 0126 y Figura 1). En particular, la Figura 1 ilustra que la viscosidad del anticuerpo aumenta de manera constante en valores de pH superiores a 5.5, alcanzando casi 20 cPoise a pH 5.9.

Como se explica en el párrafo [004] de la presente solicitud, formular un anticuerpo terapéutico requiere gran cuidado para lograr estabilidad, concentración apropiada y viscosidad adecuada para una administración conveniente. Sin embargo, ninguno de D1-D3 reconoce la dependencia de la viscosidad con el pH ni aprecia la importancia del control de la viscosidad en las formulaciones de anticuerpo anti-IL-33. D1-D3 guardan silencio respecto a la viscosidad de las formulaciones de anticuerpo anti-IL-33 y no abordan los desafíos relacionados con la viscosidad encontrados al formular el anticuerpo anti-IL-33 reivindicado, ni proporcionan ninguna solución específica para superar dichos desafíos.

En consecuencia, una persona con conocimientos ordinarios en la materia no habría tenido una expectativa razonable de éxito para llegar a la formulación reivindicada basándose en las enseñanzas de D1-D3.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias***

¹ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema² (énfasis fuera del texto). En el presente caso, los documentos D1-D3 no proveen enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona normalmente versada en la materia derivar de forma obvia la composición reivindicada, por lo que la presente solicitud cuenta con nivel inventivo sobre el arte previo. Además, la persona medianamente versada en la materia no podría haber predicho razonablemente los efectos técnicos específicos de la composición reivindicada, por el contrario, dicha persona necesitaría recurrir a una extensa experimentación adicional para llegar a alguna conclusión en particular.

Sobre esta base, las reivindicaciones de la presente invención se consideran inventivas sobre D1-D3 y solicito respetuosamente que se retire la objeción y se reconozca el nivel inventivo.

- **Concesión de solicitudes equivalentes**

Finalmente, cabe destacar que el mérito de la presente invención ha sido reconocido por diversas oficinas de patentes a nivel mundial para invenciones equivalentes. Entre estos casos se incluyen: la Organización de Patentes de Eurasia (Patente Eurasia No. 045976), Japón (Patente Japonesa No. 7695887), Estados Unidos (Patente US No. 11,596,690), China (Patente China No. ZL 202080021576.X), Israel (Patente Israelí No. 286024), Arabia Saudita (Patente Saudí No. 14824) y Argelia (Patente Argelina No. 11571).

Si bien cada oficina nacional analiza las solicitudes de patente de forma independiente, y es deber del examinador evaluar los requisitos conforme a la legislación vigente en su jurisdicción, los criterios básicos de patentabilidad (*novedad, nivel inventivo y aplicación industrial*) son universalmente reconocidos. En general, su análisis sigue los mismos parámetros en todas las jurisdicciones, lo cual implica que, si una oficina de patentes determina que una solicitud es patentable, ello constituye un indicio relevante de que la solicitud contiene materia merecedora del privilegio de patente.

VI. PETICIÓN

6.1. Puesto 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.

6.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo

² Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VII. ANEXOS

- 7.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **16 reivindicaciones**; y
- 7.2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

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