

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 10-91445- -19	FECHA: 2013-07-23 16:46:44
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

Asunto: Radicación: 10-91445- -19
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 13256
 Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/JP2008/073798				
Fecha de Presentación Internacional	26/12/2008				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicación 10-91445-00000	27/Julio/2010
Reivindicaciones:	Radicación 10-91445-00000 Radicación 10-91445-000015	27/Julio/2010 25/Febrero/2013
Figuras:	Radicación 10-91445-00000	27/Julio/2010
Oposiciones:	Radicación 10-91445-00009 Radicación 10-91445-000010 Radicación 10-91445-000014	Synthesis S.A.S 15/Agosto/2012 Tecnoquímicas S.A 30/Agosto/2012 Complemento Tecnoquímicas S.A 28/Noviembre/2012
Respuesta de la solicitante:	Radicación 10-91445-000015 Radicación 10-91445-000018	25/Febrero/2013 6/Junio/2013
Prioridad:	JP2007336310	27/Diciembre/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales, por tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 20.

Título de la solicitud: “Preparación estable que contiene anticuerpos, que comprende arginina y metionina”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar una formulación con una alta concentración de un anticuerpo estable durante almacenamiento a largo plazo, es decir que no presente reacciones de dimerización y/o desamidación, y que sea apta para administración subcutánea.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación líquida estable que contiene una alta concentración de anticuerpos, arginina, metionina, un agente regulador de histidina y un agente tensioactivo, la cual es estable durante almacenamiento a largo plazo y es apta para administración subcutánea.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/08 // 39/395 // 47/18

4 . Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 D 486)

El uso de la reivindicación 14 no es patentable de acuerdo con el artículo citado.

5 . De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no está sustentada en la descripción porque los ejemplos de las formulaciones únicamente presentan el efecto sobre la estabilidad del anti-IL6R al adicionar arginina, metionina, polisorbato 80 y regulador de histidina y no presenta resultados frente a otros anticuerpos mencionados en la descripción, ni un análisis estructural que permita concluir que los efectos en la estabilidad a largo plazo en el anticuerpo anti-IL6R se pueden extrapolar en alguna medida a otros anticuerpos similares en cuanto a tamaño, carga, etc. Por tanto, se sugiere hacer las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 1 no es clara porque no definen los elementos que componen la formulación, tampoco especifican las características técnicas de los mismos ni la proporción de cada uno dentro de la formulación.

La reivindicación 12 no está sustentada en la descripción porque los ejemplos de las formulaciones únicamente presentan el efecto sobre la estabilidad del anti-IL6R al adicionar arginina, metionina, polisorbato 80 y regulador de histidina y no presenta resultados por la adición de triptofano.

La reivindicación 14 no es clara porque no define las características técnicas ni los elementos que componen la formulación sino que hace referencia a la administración de la misma.

La reivindicación 15 corresponde a una reivindicación de producto y solo pueden ser definidas en términos de su proceso de fabricación si: el producto es nuevo e

inventivo y no se puede definir por sus características estructurales. Se sugiere hacer la aclaración respectiva.

Las reivindicaciones 16 a 18 se refieren a un método pero este no se define mediante características como etapas y condiciones de las mismas. Se sugiere, definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

6. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Synthesis S.A.S

La sociedad opositora señala que el documento EP197763 de 5/06/2007 revela anticuerpos contenidos en formulaciones liofilizadas libres de azúcares reductores, azúcares no reductores, alcoholes de azúcares o polisacáridos como excipientes y que incluyen uno o más aminoácidos seleccionados de arginina, histidina, lisina, serina, prolina, glicina, alanina y treonina. Particularmente, el documento describe formulaciones liofilizadas que comprenden anticuerpos anti-IL-6R y arginina como estabilizante. Según el documento se revelan formulaciones líquidas liofilizadas y reconstituídas. Por lo anterior, la sociedad opositora concluye que la materia reclamada carece de novedad pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

Argumentaciones de Tecnoquimicas S.A.

La sociedad opositora señala que el documento WO03072060 de 04/09/2003 equivalente US2003180287 enseña una composición farmacéutica que comprende: un polipéptido que contiene un dominio Fc, un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína y un buffer de histidina. Dentro de los polipéptidos que comprenden al menos una porción de un dominio Fc de un anticuerpo se incluyen anticuerpos que reconocen antígenos como el receptor IL-6. Dentro de los excipientes se incluyen surfactantes tales como Tween 20, 80, SDS, polisorbato y copolímeros de polioxietileno (Pág. 4, Párr. [0048]). El documento WO2005049078 de 02/06/2005 equivalente US2007122402 enseña una preparación de una proteína del tipo inmunoglobulina con un pH entre 4.2 y 5.4 que comprende un aminoácido estabilizante seleccionado de arginina, metionina y similares. Concluye la opositora señalando que el documento menciona lo que es de conocimiento general en el arte en cuanto a la adición de arginina y/o metionina a formulaciones con anticuerpos con el fin de mejorar las propiedades de estabilidad, por lo que la materia objeto de la presente solicitud ya había sido divulgada y por lo tanto no cumple con el requisito de la novedad. El documento US20030190316 de 09/10/2003 describe una preparación estabilizada de un anticuerpo en un buffer de histidina e indica que el anticuerpo es un anticuerpo, que el aminoácido básico arginina puede ser admitido y que la preparación puede contener surfactante.

Por lo anterior, la sociedad opositora concluye que los tres documentos citados anticipan la materia reclamada por la solicitud enfocándose en el mismo problema técnico y aportando la misma solución, por lo que a partir del estado de la técnica una persona medianamente versada en la materia podría fácilmente concebir la mezcla de arginina y metionina como inhibidores de agregación o estabilizantes en un anticuerpo mezclando además surfactante y triptófano con el fin de mejorar la estabilización. De esta manera todas las modalidades particulares de la invención son anticipadas por cada documento o por la combinación de los mismos.

Adicionalmente, señala la opositora en su complemento que el documento US 6908610 se refiere a formulaciones estabilizadas de GCS-F que comprenden histidina, arginina, triptófano o metionina y adicionalmente puede incluir un surfactante en la formulación. Por tanto, este documento presenta todas las características técnicas de una formulación de anticuerpos tal como lo haría un técnico de nivel medio en la materia que se desea formular un anticuerpo anti IL-6 derivando de forma evidente la solicitud en estudio.

Respuesta de la Solicitante frente a la oposición de Synthesis S.A.S

La sociedad solicitante indica que la invención hace referencia a una formulación líquida que contiene anticuerpos que comprende de 40 a 1000 mM de arginina y 10 a 200mM de metionina y que nada en el estado de la técnica indicado por la opositora revela o sugiere una formulación líquida que contenga un anticuerpo y arginina y metionina o un método para inhibir la inhibir la dimerización de las moléculas de anticuerpo en una formulación líquida por adición de arginina y metionina. Concluye señalando que no existe anterioridad alguna y menos aún lo revelado en EP197763 que revele o sugiera que la arginina actúa para estabilizar en contra de la dimerización y desamidación de las moléculas del anticuerpo y mucho menos que la arginina combinada con la metionina, ejerce algún efecto sinérgico.

Respuesta de la Solicitante frente a la oposición de Tecnoquimicas S.A.

La sociedad solicitante indica que la invención hace referencia a una formulación líquida que contiene anticuerpos que comprende de 40 a 1000 mM de arginina y 10 a 200mM de metionina y que nada en el estado de la técnica indicado por la opositora revela o sugiere una formulación líquida que contenga un anticuerpo y arginina y metionina o un método para inhibir la inhibir la dimerización de las moléculas de anticuerpo en una formulación líquida por adición de arginina y metionina. Señala que los resultados de las pruebas de estabilidad muestran que la arginina es un estabilizador efectivo contra la dimerización de las moléculas del anticuerpo y que la arginina combinada con la metionina, ejerce un efecto sinérgico, el cual se evidencia en el ejemplo 1 y 3.

Concluye señalando que resulta evidente que no existe anterioridad alguna que revele o sugiera que la arginina actúa para estabilizar en contra de la dimerización y desamidación de las moléculas del anticuerpo y mucho menos que la arginina combinada con la metionina, ejerce algún efecto sinérgico, por lo que la invención no está comprendida en ninguno de los documentos citados del arte y tampoco habría podido ser derivada de las enseñanzas de dichos documentos.

Adicionalmente, señala la solicitante que los aminoácidos arginina y metionina presentan propiedades fisicoquímicas similares y que por dichas características pueden configurar un efecto técnico similar, por lo que la invención de la solicitud presenta unidad de invención.

Respuesta del Examinador Técnico

Realizado el análisis del documento EP197763 se encuentra que las enseñanzas divulgadas por dicha anterioridad no afectan ni la novedad ni el nivel inventivo de la

presente solicitud, toda vez que el documento enseña formulaciones de un anticuerpo liofilizadas y presenta los resultados de los estudios de estabilidad de las mismas una vez resuspendidas, por tanto dicho documento no se tendrá en cuenta dentro del análisis de patentabilidad. En relación al documento US2003190316 se tiene que dicha anterioridad divulga una preparación farmacéutica estabilizada con pH entre 5 y 8 que comprende: un anticuerpo quimérico o humanizado frente al receptor IL6, un buffer de un aminoácido básico seleccionado arginina, histidina o lisina, preferiblemente histidina, en una concentración entre 5 y 200mM, un agente isotonzante seleccionado de glicina o sacarosa en una concentración entre 0.05 y 1M (Pág. 1, Párr. [0014] a Pág. 2, Párr. [0024]). Adicionalmente, las preparaciones incluyen surfactantes del tipo no iónicos, aniónicos y naturales (Pág. 5, Párr. [0091 a 0094]), donde dichas preparaciones pueden estar en forma de solución o como polvo liofilizado para reconstitución (Pág. 5, Párr. [0097]), sin embargo, no incorpora arginina ni metionina como agentes estabilizantes.

Realiza el análisis de los documentos WO03072060 y WO2005049078 se encuentra que dichas anterioridades hacen referencia a formulaciones líquidas estables de anticuerpos que incluyen arginina, metionina e histidina y métodos para la obtención de las mismas, por lo que se tendrán en cuenta en el análisis de patentabilidad de la presente solicitud.

Realizado el análisis detallado del documento US 6908610 se encuentra que dicho documento se refiere a formulaciones estabilizadas de GCS-F que comprenden histidina, arginina, triptófano o metionina, las cuales pueden incluir un surfactante en la formulación, sin embargo, se tiene que la divulgación no hace referencia a un anticuerpo ya que únicamente menciona el GCS-F, el cual corresponde a una proteína de 207 AA y no a un anticuerpo.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: diciembre 27 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2003180287	"Polypeptide formulation"	25/Septiembre/2003
D2	US2007122402	"Immunoglobulin preparations having increased stability"	31/Mayo/2007
D3	US2005175611	"Pharmaceutical preparation comprising an antibody against the EGF receptor"	11/Agosto/2005

El documento D1¹ enseña una composición farmacéutica acuosa estable con un pH entre 6 y 7 que comprende: un polipéptido que contiene un dominio Fc, un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM, opcionalmente un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más excipientes, donde dicho polipéptido es estable durante al menos tres meses a una temperatura entre 2 y 8 °C y luego de uno o más ciclos de congelación descongelación (Pág. 1, Párr. [0006]). Dentro de los polipéptidos que comprenden al

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030925&CC=US&NR=2003180287A1&KC=A1

menos una porción de un dominio Fc de un anticuerpo se incluyen las interleucinas 1 a 18 (Pág. 2, Párr. [0030]) y anticuerpos que reconocen antígenos como el receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036]). Donde dicho buffer puede ser seleccionado de histidina, fosfato de potasio, citrato de potasio o sodio, ácido maléico, acetato de amonio, tris, en una concentración entre 1mM a 1M (Pág. 4, Párr. [0045]). Dentro de los excipientes se incluyen surfactantes tales como Tween 20, 80, SDS, polisorbato y copolímeros de polioxietileno en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]). Donde dicho polipéptido que contiene un dominio Fc esta en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6, Párr. [0065]). Asimismo, el documento también divulga un método para la formulación de una composición de un polipéptido que tiene un dominio Fc por adición de un inhibidor de agregación, opcionalmente un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más excipientes (Pág. 1, Párr. [0007]).

El documento D2² divulga una preparación estable de una proteína del tipo inmunoglobulina con un pH entre 4.2 y 5.4 que comprende un estabilizante, seleccionado de uno o más aminoácidos no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]) en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 2, Párr. [0014]). Donde dichos aminoácidos son seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina, donde dicho estabilizante puede ser una combinación de 2 o más AA (Pág. 1, Párr. [0008]). Donde dichas preparaciones son formulaciones líquidas para administración intravenosa y no requieren liofilización (Pág. 2, Párr. [0011]). La concentración de la proteína está en el rango de 5 a 25% p/v (Pág. 2, Párr. [0015]). Adicionalmente, el documento enseña un método para estabilizar preparaciones de proteínas que comprende adicionar a una solución acuosa un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos, donde dichos AA son seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina, donde el pH de la solución es ajustado a un rango entre 4.2 y 5.4 (Pág. 1, Párr. [0017]).

El documento D3³ enseña una formulación acuosa estable de anticuerpos contra EGFR presente en una concentración de entre 0.1 a 50 mg/mL, un buffer, un aminoácido y un surfactante (Pág. 2, Párr. [0018-0019]). Donde dicho buffer puede ser seleccionado de sales citrato, acetato, histidina, malato, fosfato o lactato en una concentración de entre 10 a 100mM (Pág. 2, Párr. [0023]). Dicha formulación presenta un pH en el rango de 5 a 6, preferiblemente, 5.2 a 5.8 (Pág. 2, Párr. [0024]). Dicho aminoácido puede ser un aminoácido básico, neutro o aromático, preferiblemente arginina, glicina o metionina en una concentración entre 2 a 200mM (Pág. 2, Párr. [0024]) y el agente surfactante es seleccionado de ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitan y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, preferiblemente polioxietilén 20 sorbitan monoleato y poloxámero 407 en una concentración entre 0.001 a 1% p/p (Pág. 2, Párr. [0028 a 0030]).

Examen de Patentabilidad (Art 14 D386)

Novedad (Art 16 D 486)

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070531&CC=US&NR=2007122402A1&KC=A1
3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2005175611A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050811&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

Reivindicación 4

La reivindicación 1 consiste en una una formulación líquida estable que contiene anticuerpos, arginina 40-1000mM y metionina 10-200mM.

Características esenciales	D3
Formulación líquida estable que comprende	Formulación acuosa estable que comprende:
Anticuerpos	Un anticuerpo contra EGFR (Pág. 2, Párr. [0018-0019]).
Arginina 40-1000mM	Arginina en una concentración entre 2 a 200mM (Pág. 2, Párr. [0024])
Metionina 10-200mM	Metionina en una concentración entre 2 a 200mM (Pág. 2, Párr. [0024])
	Un buffer seleccionado de sales citrato, acetato, histidina, malato, fosfato o lactato en una concentración de entre 10 a 100mM (Pág. 2, Párr. [0023]).
	Un tensioactivo seleccionado de ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitan y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, preferiblemente polioxietilen 20 sorbitan monoleato y poloxámero 407 en una concentración entre 0.001 a 1% p/p (Pág. 2, Párr. [0028 a 0030]).
	Donde dicho anticuerpo está en una concentración entre 0.1 a 50mg/mL (Pág. 2, Párr. [0022]).

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual enseña una formulación acuosa estable de anticuerpos contra EGFR presente en una concentración de entre 0.1 a 50 mg/mL, un buffer, un aminoácido y un surfactante (Pág. 2, Párr. [0018-0019]). Donde dicho buffer puede ser seleccionado de sales citrato, acetato, histidina, malato, fosfato o lactato en una concentración de entre 10 a 100mM (Pág. 2, Párr. [0023]). Dicha formulación presenta un pH en el rango de 5 a 6, preferiblemente, 5.2 a 5.8 (Pág. 2, Párr. [0024]). Dicho aminoácido puede ser un aminoácido básico, neutro o aromático, preferiblemente arginina, glicina o metionina en una concentración entre 2 a 200mM (Pág. 2, Párr. [0024]) y el agente surfactante es seleccionado de ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitan y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, preferiblemente polioxietilen 20 sorbitan monoleato y poloxámero 407 en una concentración entre 0.001 a 1% p/p (Pág. 2, Párr. [0028 a 0030]).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no mencionan alguna característica que hagan novedosa a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Reivindicación 16

La reivindicación 16 consiste en un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo en una formulación líquida que contiene un anticuerpo que comprende agregar arginina y metionina a la formulación líquida.

Características esenciales	D2
un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo en una formulación líquida que contiene un anticuerpo, que comprende	un método para estabilizar preparaciones de inmunoglobulinas que comprende
agregar arginina y metionina a la formulación líquida	adicionar a una solución acuosa un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos, donde dichos AA son seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina, donde el pH de la solución es ajustado a un rango entre 4.2 y 5.4 (Pág. 1, Párr. [0017]).

Las características esenciales del método de la reivindicación 16 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña un método para estabilizar preparaciones de inmunoglobulinas que comprende adicionar a una solución acuosa un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos, donde dichos AA son seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina, donde el pH de la solución es ajustado a un rango entre 4.2 y 5.4 (Pág. 1, Párr. [0017]).

En consecuencia, la reivindicación 16 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)
Reivindicación 10

La reivindicación 10 consiste en una una formulación líquida estable con un pH entre 4 y 8 que comprende un anticuerpo anti-IL6 de receptor humanizado, arginina 40-1000mM, metionina 10-200mM, un agente regulador de histidina entre 1 y 500mM, un agente tensioactivo entre 0.0001 a 10% p/v, donde dicho anticuerpo está en una concentración de 50 a 300mg/mL.

Características esenciales	D1	D2
Formulación líquida con un pH entre 4 y 8 que comprende	Composición farmacéutica acuosa estable con un pH entre 6 y 7 que comprende:	Una formulación líquida con un pH de 4.2 a 5.4 que comprende:
un anticuerpo anti-IL6 de receptor humanizado	Un anticuerpo que reconoce el receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036])	una proteína del tipo inmunoglobulina
arginina 40-1000mM,	un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM (Pág. 1, Párr. [0006])	un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina (Pág. 1, Párr. [0008]).
metionina 10-200mM,	No menciona	un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]).
un agente regulador de	Un buffer seleccionado de	No menciona

Características esenciales	D1	D2
histidina entre 1 y 500mM	histidina, fosfato de potasio, citrato de potasio o sodio, ácido maléico, acetato de amonio, tris, en una concentración entre 1mM a 1000mM (Pág. 4, Párr. [0045]).	
un agente tensioactivo entre 0.0001 a 10% p/v,	Un surfactante tal como Tween 20, 80, SDS, polisorbato y copolímeros de polioxietileno en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]).	No menciona
donde dicho anticuerpo está en una concentración de 50 a 300mg/mL.	Donde dicho polipéptido que contiene un dominio Fc está en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6, Párr. [0065]).	Donde la concentración de la proteína está en el rango de 5 a 25% p/v (equivalente a 50 a 250mg/mL) (Pág. 2, Párr. [0015]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque el documento D1 divulga una composición farmacéutica acuosa estable con un pH entre 6 y 7 que comprende: un polipéptido que contiene un dominio Fc, un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM, opcionalmente un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más excipientes, donde dicho polipéptido es estable durante al menos tres meses a una temperatura entre 2 y 8 °C y luego de uno o más ciclos de congelación descongelación (Pág. 1, Párr. [0006]). Dentro de los polipéptidos que comprenden al menos una porción de un dominio Fc de un anticuerpo se incluyen las interleucinas 1 a 18 (Pág. 2, Párr. [0030]) y anticuerpos que reconocen antígenos como el receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036]). Donde dicho buffer puede ser seleccionado de histidina, fosfato de potasio, citrato de potasio o sodio, ácido maléico, acetato de amonio, tris, en una concentración entre 1mM a 1M (Pág. 4, Párr. [0045]). Dentro de los excipientes se incluyen surfactantes tales como Tween 20, 80, SDS, polisorbato y copolímeros de polioxietileno en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]). Donde dicho polipéptido que contiene un dominio Fc está en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6, Párr. [0065]).

Por otra parte, el documento D2 enseña una formulación líquida con un pH de 4.2 a 5.4 que comprende: una proteína del tipo inmunoglobulina, un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina (Pág. 1, Párr. [0008]), un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]), donde la concentración de la proteína está en el rango de 5 a 25% p/v (equivalente a 50 a 250mg/mL) (Pág. 2, Párr. [0015]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y la composición de D1 consiste en que la formulación de la anterioridad D1 no enseña la incorporación de metionina en la formulación y la concentración de anti-IL6R es de hasta 20mg/mL.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y la divulgación de D2 consiste en que la formulación de la anterioridad D2 no incluye un anticuerpo anti-IL6R y no enseña la utilización de un buffer de histidina.

El efecto que logra el hecho de incluir metionina es incrementar la estabilidad durante el almacenamiento de la formulación a largo plazo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición divulgada en D1 para proveer una composición líquida de un anticuerpo anti-IL6R con alta estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo.

Sin embargo, la incorporación de un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos no polares y/o básicos, por ejemplo metionina, está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la metionina como estabilizante en una solución de una proteína revelada en el documento D2 en la formulación acuosa de anti-IL6R divulgada en el documento D1 que enseña una formulación estable a largo plazo que disminuye la tendencia de formar complejos del anticuerpo (Pág. 4, Párr. [0044]), para llegar así al objeto de la reivindicación 10 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 10 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Reivindicación 17

La reivindicación 17 consiste en un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo en una formulación líquida que contiene un anticuerpo anti-IL6 de receptor humanizado en una concentración entre 50 y 300mg/mL, un agente regulador de histidina entre 1 y 500mM, un agente tensioactivo entre 0.0001 a 10% p/v, que presenta un pH de 4 a 8 que comprende agregar arginina 40-1000mM y metionina 10-200mM a la formulación líquida.

Características esenciales	D1	D2
un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo en una formulación líquida que contiene un anticuerpo anti-IL6 de receptor humanizado en una concentración entre 50 y 300mg/mL, un agente regulador de histidina entre 1 y 500mM, un agente tensioactivo entre 0.0001 a 10% p/v, que presenta un pH de 4 a 8 que comprende	Un método para formular una composición farmacéutica acuosa estable con un pH entre 6 y 7 que contiene un anticuerpo anti receptor IL-6 (Pág. 3, Párr. [0036]) en una concentración entre 0.05µg/mL a 20mg/mL (Pág. 6, Párr. [0065]), un buffer de histidina en una concentración entre 1mM a 1000mM (Pág. 4, Párr. [0045]), un surfactante en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]) que comprende:	Un método para preparar una formulación líquida con un pH de 4.2 a 5.4 que contiene una proteína del tipo inmunoglobulina en el rango de 5 a 25% p/v (equivalente a 50 a 250mg/mL) (Pág. 2, Párr. [0015]) que comprende:
Agregar arginina 40-1000mM y metionina 10-200mM	Agregar un inhibidor de agregación seleccionado de L-arginina y L-cisteína en una concentración entre 1 a 1000mM (Pág. 1, Párr. [0006])	Adicionar un agente estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos (Pág. 1, Párr. [0001]), por ejemplo arginina y metionina en una concentración entre 200 y 400mM (Pág. 1, Párr. [0008]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque el documento D1 divulga un método para la formulación de una composición de un polipéptido que tiene un dominio Fc por adición de un inhibidor de agregación, opcionalmente un buffer, un modificador de tonicidad y uno o más excipientes (Pág. 1, Párr. [0007]). Donde dicho buffer puede ser seleccionado de histidina, fosfato de potasio, citrato de potasio o sodio, ácido maléico, acetato de amonio, tris, en una concentración entre 1mM a 1M (Pág. 4, Párr. [0045]) y dentro de los excipientes se incluyen surfactantes tales como Tween 20, 80, SDS, polisorbato y copolímeros de polioxietileno en una concentración entre 0.001 a 5% p/p (Pág. 4, Párr. [0048-0049]).

Por otra parte, el documento D2 enseña el documento enseña un método para estabilizar preparaciones de proteínas que comprende adicionar a una solución acuosa un estabilizante seleccionado de uno o más aminoácidos (AA) no polares y/o básicos, donde dichos AA son seleccionados de histidina, arginina, lisina, ornitina, isoleucina, valina, metionina, glicina y prolina, donde el pH de la solución es ajustado a un rango entre 4.2 y 5.4 (Pág. 1, Párr. [0017]). La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 17 y el método de D1 consiste en que el método de la anterioridad D1 no enseña la adición de metionina en la formulación y la concentración de anti-IL6R en la formulación es de hasta 20mg/mL.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 17 y la divulgación de D2 consiste en que el método de la anterioridad D2 no incluye un anticuerpo anti-IL6R y no enseña la utilización de un buffer de histidina.

El efecto que logra el hecho de adicionar metionina a la formulación es incrementar la estabilidad durante el almacenamiento de la formulación a largo plazo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el método divulgado en D1 para obtener una composición líquida con alta estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo. Sin embargo, la adición de metionina como agente estabilizante, está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia añadiría metionina como estabilizante en una solución de una proteína revelada en el documento D2 en la formulación acuosa de anti-IL6R divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 17 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 17 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2003180287	10	Nivel inventivo

		17	Nivel inventivo
D2	US2007122402	10	Nivel inventivo
		16	Novedad
		17	Nivel inventivo
D3	US2005175611	1 - 4	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-30

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Maria Del Socorro Pimienta Corbacho