



No. 10-091445- -00017-0000

Fecha: 2013-05-28 08:40:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 9

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C

E.

S.

D.

REF:

EXPEDIENTE 10-091-445

TÍTULO SOLICITADO: "PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN QUE CONTIENE ANTICUERPOS EN UNA ALTA CONCENTRACIÓN"

PUBLICACIÓN: Gaceta 645 de 31 de Mayo de 2012, N° de publicación 630.

PRIORIDAD: JP 2007-0336310 de 27/12/2007

SOLICITANTE: CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA Y  
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG

APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en el trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a presentar argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 de 2000, a pesar del cambio de capítulo reivindicatorio y que por ello no merece recibir beneficio patentario:

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

Con el propósito de coadyuvar en la decisión que deberá tomar ese Despacho sobre la solicitud colombiana 10-091-445, ésta vez referida a nuevas cláusulas reivindicatorias relacionadas con una formulación líquida estable que contiene anticuerpos, caracterizada porque comprende de 40 a 100 mM de arginina y 10 a

200 mM de metionina, de manera respetuosa me permito presentar argumentos adicionales para demostrar que la solicitud en cuestión incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, a través de los siguientes argumentos:

En primer lugar, es importante señalar que la modificación hecha al capítulo reivindicatorio presentada el 25 de febrero de 2013, corresponde a un cambio de forma, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia tanto de novedad como de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas (los mismos ingredientes activos, intervalos de concentración ya empleados, y excipientes convencionalmente utilizados) descritas con anterioridad en el estado de la técnica.

Entrando en materia, se observa que el solicitante no ha mencionado ningún argumento a su favor con relación a las objeciones realizadas por la oposición presentada y la cual planteó argumentos válidos encontrados en los documentos WO 03/072060 de 04/09/2003, WO 2005/049078 de 02/06/2005 y US 2003/0190316 de 09/10/2003.

En su lugar se ha propuesto un nuevo juego de reivindicaciones, de las cuales se observan las modificaciones indicadas en la tabla 1; las reivindicaciones no citadas en la tabla han permanecido incluyendo la misma materia original.

Tabla 1. Modificaciones propuestas con relación a las reivindicaciones originales.

| Rv | Originales                                                                                                                                   | Modificadas                                                                                                                                             |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Una formulación líquida estable que contiene anticuerpos que comprenden arginina y metionina. <b>Eliminada</b>                               | <b>(Nueva).</b> Una formulación líquida estable que contiene anticuerpos que comprende de 40 a 10000 mM de arginina y de 10 a 200 mM de metionina.      |
| 8  | Una formulación líquida estable que contiene un anticuerpo anti-IL-6 de receptor que comprende ya sea arginina o metionina. <b>Eliminada</b> | La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizada además porque tiene un pH en una escala de 4 a 8.             |
| 10 | Incluida como nueva reivindicación 12                                                                                                        | <b>(Nueva).</b> La formulación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-6 de receptor |

|    |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                            | humanizado, la cantidad de agente tensoactivo es de 0.0001 a 10% (peso/volumen), la concentración del agente regulador de histidina es de 1 a 500 mM, y la concentración del anticuerpo es de 50 a 300 mg/ml.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 11 | Incluida como nueva reivindicación 8                                                                                                                                                       | <b>(Nueva).</b> La formulación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-6 de receptor humanizado MRA, la concentración de arginina es de 50 a 700 mM, la concentración de metionina es de 10 a 100 mM, la cantidad de polisorbato 80 como el agente tensoactivo es de 0.005 a 3% (peso/volumen), la concentración del agente regulador de histidina es de 5 a 100 mM, y la concentración del anticuerpo es de 100 a 300 mg/ml. |
| 12 | La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la arginina está presente en una cantidad de 50 a 1500mM.<br><b>Eliminada</b> | La formulación de conformidad con la reivindicación 10 u 11, caracterizada además porque comprende adicionalmente triptófano.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 14 | La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque es estable a 22-28°C por al menos 6 meses. <b>Eliminada</b>                   | La formulación de conformidad con la reivindicación 10 u 11 que es una formulación subcutáneamente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 15 | La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada además porque se inhibe la dimerización de las moléculas de anticuerpo. <b>Eliminada</b>        | La formulación de conformidad con la reivindicación 10 u 11 caracterizada además porque no estuvo sujeta a liofilización durante la preparación de la formulación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 16 | La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada además porque se inhibe la desamidación de las moléculas de anticuerpo. <b>Eliminada</b>        | Un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo en una formulación líquida que contiene un anticuerpo, caracterizado porque comprende agregar arginina y metionina a la formulación líquida                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 17 | Incluida en la nueva reivindicación 14                                                                                                                                                     | <b>(Nueva).</b> El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada además porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-6 de receptor humanizado, y la formulación comprende de 50 a 300 mg/ml del anticuerpo, de 1 a 500 mM de un agente regulador de histidina y de 0.0001 a 10% (peso/volumen) de un agente tensoactivo, y tiene un                                                                                                                                             |

|    |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                        | pH de 4 a 8, y en donde la arginina es agregada a la formulación en una cantidad de 40 a 1000 mM, y la metionina en una cantidad de 10 a 200 mM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 18 | Incluida en la nueva reivindicación 15 | <b>(Nueva).</b> El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-6 de receptor humanizado MRA, y la formulación comprende 100 a 300 mg/ml del anticuerpo, de 5 a 100 mM de un agente regulador de histidina, y de 0.005 a 3% (peso/volumen) de polisorbato 80, y tiene un pH de 4 a 8, y en donde el arginina es agregada a la formulación en la cantidad de 50 a 700 mM, y la metionina en una cantidad de 10 a 100 mM. |
| 19 | <b>Eliminada</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 20 | Incluida en la nueva reivindicación 16 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Según el nuevo esquema propuesto de las reivindicaciones observado en la tabla 1, se reclaman intervalos de valores de concentración y pH de los diferentes compuestos y formulaciones que no habían sido definidos en el capítulo reivindicatorio original y que no han sido indicados en los ejemplos. Es así como las concentraciones mencionadas obedecen a extrapolaciones no razonables de lo ejemplificado, ya que en el caso de la presente solicitud y a manera de ejemplo, únicamente se evaluaron concentraciones de 180mg/ml de anticuerpo, el polisorbato de 0,05, el regulador de histidina fue de 20mM y el pH se mantuvo en 6.0.

De esta forma, no es posible definir una actividad y un efecto técnico sobre la base de intervalos de concentración tan amplios, no ejemplificados en sus valores máximos y mínimos y sobre los que no se tienen evidencias de un comportamiento similar para todos los posibles anticuerpos.

Igualmente, al no especificarse el anticuerpo mediante su secuencia, no es posible identificar las verdaderas propiedades y efectos técnicos ya que dos anticuerpos o moléculas biotecnológicas dadas e incluidas en una formulación como la reclamada, no presentarán la misma estructura y por lo tanto no permitirán obtener o producir los mismos efectos técnicos sugeridos.

De igual manera, las dosis de arginina en un intervalo de concentración de 40 a 1000 mM y 10 a 200 mM de metionina tal como se presenta en las nuevas reivindicaciones, no se encontraban definidas en el primer capítulo reivindicatorio y no presentan suficiencia, ya que no se demuestra los ejemplos reales de dichos intervalos en los ejemplos; dichos intervalos obedecen a una delimitación arbitraria con fines de salvaguardar una novedad no demostrable por la técnica

El tensoactivo por ejemplo, se reivindica ahora bajo una concentración de 0.0001 a 10% (p/v) y la concentración del regulador de histidina es de 1 a 500 mM y del anticuerpo 50 a 300mg/ ml, ninguno de estos intervalos esta contemplado en el primer juego de reivindicaciones. Sin embargo, y aunque dichos valores se citaran en la memoria descriptiva no existen evidencias en la técnica y en los ejemplos que permita a un técnico medio dar valores dentro de dichos intervalos tan amplios para llevar a cabo el objeto solicitado con los mismos resultados.

Por otra parte, continúan existiendo objeciones a la claridad tal como se observa en la nueva reivindicación 16 que menciona un método para inhibir la dimerización de moléculas de un anticuerpo, el cual no comprende la formulación reclamada inicialmente, ni sus propiedades; en este orden de ideas, los métodos reclamados son referidos a una nueva materia inventiva, objeto inventivo, y no puede ser considerados como de cumplimiento de la legislación actual en materia de unidad de invención.

Adicionalmente, en reivindicaciones posteriores se definen todavía modalidades particulares las cuales incluyen los anticuerpos que reconocen el receptor de interleucina 6 IL-6, veamos:

*"7. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque el anticuerpo es un anticuerpo anti-IL-6 de receptor."*

Como se ha mencionado antes, cualquier formulación de anticuerpos conocidos tales como Tocilizumab, entre otros, estarían cubiertas por la amplitud de las reivindicaciones; adicionalmente, los aminoácidos arginina y/o metionina han sido empleados como estabilizantes en formulaciones de proteínas y anticuerpos desde hace muchos años en el estado de la técnica, por lo que ya es conocido su efecto y su empleo en dichas formulaciones.

Continúa siendo relevante el documento WO 03/072060 "*Polypeptide Formulation*", que se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas de polipéptidos que contienen dominios Fc, como inmunoglobulinas (ver abstract); adicionalmente, en dicho documento se indica que la arginina es un inhibidor de la agregación de polipéptidos que contienen el dominio Fc (ver reivindicación 1), que la histidina puede estar presente como un agente buffer (reivindicación 3), que se puede emplear un surfactante tipo Tween, SDS, o polisorbato, (reivindicación 11) y que el pH debe estar entre 5.5 a 7.8 (reivindicación 18).

Así mismo, menciona componentes y concentraciones comunes tales como la adición de arginina, veamos lo que el documento de anterioridad mencionado indica textualmente:

In one illustrative embodiment, a formulation of the invention can comprise about 25 to about 50 mg TNFR:Fc (etanercept), about 10 mM to about 100 mM L-arginine,

10

Se observa cómo las concentraciones 10 – 100 mM de arginina entran en la concentración referida por la solicitud colombiana en trámite (40 – 1000 mM de arginina), teniendo en cuenta además que las concentraciones evaluadas en los ejemplos de la solicitud se encuentran en su mayoría en intervalos de 50 a 100 mM de arginina.

Por su parte, el documento WO 2005/049078 "*Immunoglobulin preparations having increased stability*", describe preparaciones de proteína estable que contiene un aminoácido estabilizante (ver abstract) seleccionado de arginina, metionina y similares (ver reivindicaciones 1, 2 y 19), e indica que la proteína obedece a una preparación de inmunoglobulina (reivindicaciones 14 y 15). En este caso se emplean formulaciones conocidas en la técnica con proporciones igualmente habituales, veamos:

10 **Formulation:** The nanofiltrate was concentrated to 3% protein and diafiltered against 5 volumes of water, followed by concentration of the IgG to 120 g per litre. Finally, the concentrate was stabilised with 250 mM L-proline, diluted to 100 g IgG per litre and the pH was maintained at pH 4.8. The formulated bulk was filtered through a 0.2 µm membrane filter.

Adicionalmente se observan las concentraciones empleadas normales para cualquier formulación donde como primera medida se menciona la concentración de inmunoglobulinas G IgG de 120 g/l (ver página 9), la cual entra en la cobertura del intervalo de concentraciones de anticuerpos reclamados en la solicitud.

Por otra parte, la tabla que se muestra a continuación (pág 13) de la misma anterioridad, también describe el uso de L-metionina en una concentración de 200 mM lo cual también se encuentra dentro de los parámetros usuales del estado de la técnica:

pH 4.2

| Inc. Temp. | Additive                  | Absorbance | HPLC            |             |               |                | anti-HBs<br>IU/mL |
|------------|---------------------------|------------|-----------------|-------------|---------------|----------------|-------------------|
|            |                           | 350-500nm  | Aggregates<br>% | Dimers<br>% | Monomers<br>% | Fragments<br>% |                   |
| 37°C       | D(-)Mannit (10%)          | 0.134      | 3.00            | 4.19        | 87.37         | 5.44           | 1.63              |
|            | Saccharose (10%)          | 0.271      | 3.18            | 3.38        | 87.87         | 5.57           | 1.59              |
|            | Maltose (10%)             | 0.422      | 5.30            | 3.83        | 85.54         | 5.33           | 1.42              |
|            | Glycine (250 mmol/L)      | 0.177      | 5.82            | 3.75        | 84.84         | 5.79           | 1.57              |
|            | L-Proline (250 mmol/L)    | 0.166      | 5.50            | 2.98        | 85.87         | 5.64           | 1.70              |
|            | Polysorbat 80 (0.02%)     | 0.166      | 7.03            | 3.54        | 83.94         | 5.49           | 1.53              |
|            | none                      | 0.172      | 7.83            | 3.67        | 83.11         | 5.39           | 1.52              |
| 40°C       | Glycine (400 mmol/L)      | 0.251      | 22.06           | 5.27        | 68.59         | 4.08           | 2.44              |
|            | L-Proline (400 mmol/L)    | 0.231      | 26.38           | 3.96        | 65.77         | 3.89           | 2.87              |
|            | L-Isoleucine (200 mmol/L) | 0.257      | 52.03           | 2.59        | 41.25         | 4.13           | 1.74              |
|            | L-Methionine (200 mmol/L) | 0.175      | 37.66           | 3.32        | 55.41         | 3.61           | 2.44              |
|            | L-Valine (250 mmol/L)     | 0.197      | 29.30           | 4.40        | 62.67         | 3.63           | 2.66              |

Así entonces, según el documento mencionado los anticuerpos en formulaciones con arginina y metionina en las concentraciones indicadas han sido anticipados por el estado de la técnica en todas sus características esenciales, por tal razón las nuevas reivindicaciones tampoco cumplen con los requisitos de patentabilidad en especial Novedad y Nivel Inventivo.

Ahora bien, para no olvidar, el documento citado en nuestro memorial de oposición: US 2003/0190316 “*Stabilized antibody-containing preparations*”, permite anular la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud al describir preparaciones estabilizadas de anticuerpos en un buffer de histidina

(reivindicación 1), e indica que el anticuerpo es un anti-IL6 receptor (reivindicación 3), que el aminoácido básico tal como arginina puede ser admitido (reivindicación 15) y que la preparación puede contener surfactante (página 14, último párrafo).

A pesar que se ha eliminado la antigua reivindicación 8 que describía *“una formulación líquida estable que contiene un anticuerpo anti-IL-6 de receptor que comprende ya sea arginina o metionina”*, se observa que de igual forma la anterioridad se enfoca en resolver el mismo problema técnico bajo la composición de igual forma presentada con la única diferencia de la inclusión de metionina en la formulación. Sin embargo, como ya se ha observado de la lectura de la publicación internacional WO 2005/049078, se ha entendido que la inclusión de metionina en una formulación de anticuerpos como se pretende en la presente solicitud es habitual en la técnica y que ni siquiera las proporciones permiten darle un aspecto técnico novedoso.

Así mismo, se observan formulaciones que incluyen Histidina en las concentraciones reclamadas por la solicitud (1 – 500 mM, ver reivindicación 10 de la solicitud en estudio), tal como se observa a continuación en los párrafos 0040 – 0042 de la anterioridad US 2003/0190316:

[0040] (26) the stabilized preparation as defined in (25) above wherein the concentration of histidine is 1-50 mM;

[0041] (27) the stabilized preparation as defined in (26) above wherein the concentration of histidine is 3-20 mM;

[0042] (28) the stabilized preparation as defined in (27) above wherein the concentration of histidine is 5-10 mM;

En consecuencia, los tres documentos citados anticipan la materia reclamada no solo porque incluyen (con la combinación de dos documentos) todas las características técnicas de la solicitud tanto en componentes como en proporciones, sino que se enfocan en el mismo problema técnico y aportan la misma solución de proporcionar estabilidad a la formulación y evitar la agregación, mediante la inclusión de aminoácidos como arginina y metionina.

Por otra parte, y sobre la base del conocimiento de los documentos del estado de la técnica, una persona versada en la materia podría fácilmente concebir la mezcla de arginina y metionina como inhibidores de agregación o estabilizantes en un anticuerpo o en otra preparación de soluciones que contienen proteínas tal como

se observó en el documento WO 2005/049078 y seleccionar como anticuerpo algún anti-IL6 de receptor como en US 2003/0190316, mezclando además surfactante y triptofano con el fin de mejorar la estabilización. Así mismo, todas las concentraciones empleadas de los aminoácidos, los anticuerpos y los valores de pH, se encuentran dentro de los intervalos de la solicitud; de esta manera, todas las modalidades particulares de la invención son anticipadas por la combinación de dos de cualquiera de los documentos ya empleados acertadamente en nuestro escrito de oposición y ahora ratificados.

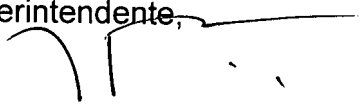
Como conclusión, no se evidencian diferencias en la formulación del anticuerpo de la presente invención con los documentos citados, los efectos técnicos alcanzados por composiciones de arginina y/o histidina tampoco sorprenden al técnico medio versado en la materia en la medida en que los resultados de estabilidad de proteínas y en este caso anticuerpos anti-IL-6 de receptor son posibles gracias a la presencia de los mismos, como es de esperarse.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

## II. PRUEBAS.

Ruego que se tengan como pruebas de este escrito, los documentos mencionados en el texto del mismo, todos ellos aportados por el suscrito y obrante en el expediente.

Señor Superintendente,

  
**JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**

C.C. 79.152.473 de Usaquén  
T.P. 44655 del C. S de la J.