

**Señor****SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO****E.****S.****D.****REF:****Expediente No. 10-091-445****TÍTULO SOLICITADO:****“PREPARACIÓN ESTABLE QUE CONTIENE
ANTICUERPOS, QUE COMPRENDE ARGININA Y
METIONINA”****PUBLICACIÓN:****Gaceta 645 de 31/05/2012, 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:****Pronunciamiento frente al Recurso de Reposición
contra la Resolución 86140 de Diciembre 26 de
2013, por la cual se niega una patente de invención.**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, de manera respetuosa, e invocando la defensa del orden jurídico en materia de Propiedad Industrial, me permito remitir información fundamentada, orientada a demostrar que el Recurso de Reposición interpuesto el xxde Diciembre de 2013 contra la Resolución 86140 de Diciembre 26 de 2013, carece de fundamento y por ello, la decisión de negación proferida en este expediente, debe mantenerse incólume.

I. RATIFICACION

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 10-091-445, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad

establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que dentro de los términos que oportunamente he presentado a ese Despacho, y en los argumentos que planteo en el presente memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

El recurso en contra de la Resolución 86140 de diciembre 26 de 2013 por la cual se niega a la solicitud 10-091-445 el privilegio de patente de invención solicitado para el capítulo reivindicatorio de la invención titulada **“PREPARACIÓN ESTABLE QUE CONTIENE ANTICUERPOS, QUE COMPRENDE ARGININA Y METIONINA”**, afirma que:

1. Modificación de una solicitud en trámite.

El recurrente menciona en su memorial de recurso sobre la modificación del capítulo reivindicatorio en el cual se indican 15 reivindicaciones; se dice que la nueva reivindicación 1 reclama que la cantidad de anticuerpo de la formulación es de 100 a 300 mg/ml.

Es importante mencionar que, en relación con los nuevos rangos de concentración de anticuerpo en esta formulación, no presenta suficiencia para demostrar el efecto técnico dado que en la solicitud solo se mencionan concentraciones de anticuerpo de 180 mg/ml en los ejemplos, con lo cual no se evidencia que formulaciones diferentes a 180 mg/ml de anticuerpo presenten los efectos descritos.

Adicional a lo anterior, los nuevos valores de concentraciones y los cambios formulados en el recurso, no logran superar las objeciones por cuanto los mismos componentes y las mismas proporciones han sido divulgadas con anterioridad como fue mencionado en la Resolución de negación por los documentos D2 y D3.

Es así como los documentos US2007/0122402 citado en nuestro escrito de oposición (Documento homólogo WO 2005 049078) como por el Despacho de la SIC , y US2007071675 (D2), enseña específicamente cada uno de los

componentes reclamados en intervalos que incluyen las proporciones que ahora se pretenden proteger en la nueva reivindicación 1.

Para demostrar lo anterior de forma más clara, presento la reivindicación 1 de la solicitud denegada y ahora modificada así:

1. *Una formulación líquida estable que contiene anticuerpos en una cantidad de 100 a 300 mg/ml, que comprende de 100 a 300 mM de arginina y de 10 a 50 mM de metionina, en donde el anticuerpo es un anticuerpo completo.*

Como primera observación, tenemos que el documento D2 describe como eje central de su invención una formulación de proteínas y en especial, anticuerpos, los cuales por definición **son completos** de la siguiente forma:

**IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS HAVING
INCREASED STABILITY**

[0001] The present invention relates to a protein preparation having increased stability, comprising a stabiliser selected from the group consisting of non-polar and basic amino acids and having a pH of 4.2 to 5.4. The invention further relates to a pharmaceutical composition and a method of stabilising protein, preparations.

[0002] Protein preparations, in particular immunoglobulin preparations for intravenous injection, have been in use for quite some time. Proteins, and immunoglobulin in particular, tend to form aggregates and/or dimers and to fragment or denature. If such solutions are injected intravenously, aggre-

Se mencionan igualmente, concentraciones altas de anticuerpos o proteínas que van de los 50 a los 250 mg/ml, intervalo que comparte los valores preferentes y ejemplificados en la solicitud en trámite (180 mg/ml como ya se observó), tal como enseña el párrafo 0018 de la anterioridad:

[0018] In particular, the method comprises the steps of providing an aqueous protein solution with a protein concentration of about 5 to 25% w/v, adjusting the pH of the solution to 4.2 to 5.4, and adding one or more stabilisers selected from the group listed above to the solution to give a final stabiliser concentration of 0.2 to 0.4 M to obtain a stable protein preparation. A number of processes are known

En cuanto a los dos aminoácidos reclamados en la solicitud colombiana, la anterioridad los menciona igualmente en el párrafo 008, así:

[0008] Thus, the present invention provides a protein preparation having improved stability wherein the preparation comprises one or more stabilisers selected from the group consisting of non-polar and basic amino acids. Exemplary non-polar and basic amino acids, useful for the purposes of the present invention are histidine, arginine, lysine, ornithine (basic amino acids) and, isoleucine, valine, methionine, glycine and proline (non-polar amino acids). Particularly useful is proline. The stabiliser may be an amino acid of the group of non-polar or basic amino acids on, its own, or it may be a combination of 2 or more such amino acids. The amino acids are preferably not used in combination with nicotinamide. The amino acid stabilisers may be

Por último y en lo que se refiere a los estabilizadores o aminoácidos seleccionados, el documento D2 provee las cantidades de los mismos, en por lo menos 200 mM has 400 mM:

[0014] In the course of developing the preparations according to the present invention, it was also found that increasing the final concentration of the stabiliser allows a surprising improvement in the storage characteristics and stability of the preparations. The stabiliser is therefore added to a final concentration of at least 0.2 M. Preferably, the final concentration is between 0.2 M and 0.4 M, more preferably between 0.2 M and 0.3 M, most preferably 0.25 M.

Siendo obvio entonces, que los intervalos de los componentes y los componentes mismos de la formulación se encontraban ya anticipados en una formulación de anticuerpos que busca estabilizar anticuerpos altamente concentrados.

En este caso, es evidente que la sola lectura del documento D2 permite destruir por si solo el nivel inventivo de la solicitud ahora denegada, siendo evidente para un técnico medio en la materia, las proporciones y los componentes derivables con respecto a la reivindicación 1.

Es interesante además mencionar, que aunque el despacho de la SIC realiza una comparación exhaustiva de los componentes de la formulación, se incluye además como si perteneciera a esa reivindicación, un agente regulador de histidina el cual es opcional, ya que solo se reclama a partir de la reivindicación 2.

Teniendo en cuenta que la solicitud incumple de plano los requisitos de patentabilidad al ser la reivindicación independiente carente de altura inventiva, las demás reivindicaciones son también objetadas dejando sin argumentos al recurrente por cuanto el documento D3 también incluye todos y cada uno de los componentes de la solicitud, demostrando que la formulación para estabilizar una

alta concentración de anticuerpos no tiene mérito inventivo así se incluya específicamente un búfer de histidina en la formulación:

[0034] According to a particularly advantageous embodiment of the invention, the aqueous preparation comprises about 5 mg/ml of cetuximab or EMD 72000, about 10 mmol/l of citrate or histidine buffer having a pH of about 5.5, about 100 mmol/l of glycine, arginine or L-methionine, about 100 mmol/l of sodium chloride and about 0.01% of polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate.

O un tensioactivo o surfactante como también lo incluye el documento D3:

[0028] Surfactants which can be employed are all surfactants usually used in pharmaceutical preparations, preferably polyethylene sorbitan fatty acid esters and polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers. Polyethylene sorbitan fatty acid esters are also known under the trade name Tween. Suitable polyethylene sorbitan fatty acid esters are, in particular, polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate, polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate and polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate. Preference is given to polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate and polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate, particular preference being given to polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate. Polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers are also known under the trade name Poloxamer.

De esta forma, también es verificable para cualquier técnico versado en la materia, la inclusión de anticuerpos específicos en la formulación ya que las formulaciones tanto de las anterioridades como las de la solicitud, presentan modalidades que no son específicas para ningún anticuerpo.

En el caso de incluir anticuerpos anti-receptor IL-6 reclamado en la reivindicación 5, conocidos en el estado de la técnica y en el comercio para el momento de la solicitud de patente como lo es Tocilizumab, la objeción por nivel inventivo persiste por cuanto la estructura particular de dicho anticuerpo cumple con las definiciones de la reivindicación 1 de la solicitud colombiana, así como de los parámetros de las anterioridades.

Así, un técnico versado en la materia observará que el ajuste de la concentración de aminoácidos tales como arginina y metionina sugeridos por D2, no confiere altura inventiva a la formulación por cuanto establecer las concentraciones es un aspecto rutinario, además, cuando se ha sugerido su inclusión en la formulación y el rango reivindicado, presenta una amplitud tal que la anterioridad queda cubierta por esos límites, siendo motivado a experimentar en ese intervalo para obtener una formulación satisfactoria.

Habiendo demostrado el carácter obvio por el cual la solicitud era fácilmente derivable del estado de la técnica y teniendo en cuenta que lo reivindicado obedece a una selección de parámetros ya descritos para una formulación de anticuerpos, me permito responder a los argumentos del recurrente así:

El recurrente menciona lo siguiente:

Por otra parte, no hay nada en los documentos citados que motiven a la persona versada en la materia a utilizar la combinación específica de arginina y metionina como estabilizadores para una formulación líquida que contiene anticuerpo a alta concentración, como se reivindica actualmente.

Se aclara que de acuerdo a lo ya observado, el documento D2 si menciona y sugiere el empleo de dichos aminoácidos y enseña explícitamente una combinación de los mismos para la formulación. Por otro lado, si bien es cierto que los documentos del estado de la técnica no se centran en la formulación específica de arginina y metionina, es preciso comprender que un técnico versado en la materia en el momento de seleccionar los aminoácidos divulgados, sería capaz de obtener formulaciones satisfactorias con una alta concentración de anticuerpo a partir de lo divulgado.

Por otra parte, el recurrente menciona:

El documento D2 se limita a mencionar una formulación de anticuerpo de menos de 50mg/ml. Además, D2 no sugiere ni remotamente el uso de la combinación específica de arginina y metionina para estabilizar el anticuerpo. Del mismo modo, ninguno de los documentos citados describe efectos sinérgicos ejercidos por la adición de ambas "arginina" y "metionina" para la estabilización de moléculas de anticuerpos durante el almacenamiento prolongado en una formulación líquida.

La anterior afirmación es falsa, ya que la formulación de anticuerpos del documento D2 se da para una concentración de proteínas entre 50 y 250 mg/ml y según lo reportado, el empleo de aminoácidos como arginina y metionina para estabilización se encuentra sugerido.

El recurrente menciona que el efecto inhibidor contra la dimerización es un efecto sinérgico ya que éste "se observó en una concentración total de arginina y metionina, la cual es menor que la concentración de la arginina sola necesaria para lograr el mismo efecto inhibidor". En relación con lo anterior,

respetuosamente ponemos de presente que en la experimentación no se observa un efecto sinérgico ya que la suma de arginina y metionina, da un resultado obviamente mayor que el que da la arginina solamente en la dimerización. Por lo tanto, los aminoácidos incluidos en la formulación, hacen lo que deben hacer según los conocimientos de un técnico medio.

En este caso, el diseño experimental no permite obtener una solución satisfactoria para evaluar sinergismo ya que se están comparando dos fuentes de variación diferentes, combinación de arginina-metionina, y arginina sola. Tal diseño experimental, únicamente permite obtener conclusiones evidentes sobre la adición de metionina en su afectación positiva o negativa a la formulación, pero no permite demostrar sinergia porque no hay una comparación con los mismos factores en otro nivel, o de la misma formulación con un anticuerpo particular en comparación con otro.

El recurrente sobre esto menciona lo siguiente:

Debido al descubrimiento de los inventores de la presente solicitud, con respecto a la combinación sinérgica de arginina y metionina como estabilizantes, seleccionados de entre otros aminoácidos conocidos para ser utilizado como excipientes, la presente invención proporciona las siguientes ventajas: es decir, el efecto sinérgico que se descubrió permite que se añaden menos ingredientes en total a la formulación de anticuerpo, por lo tanto, los problemas asociados con una formulación líquida que contiene anticuerpo en alta concentración, tales como la seguridad y la presión osmótica, se pueden resolver.

Sin embargo, no existen datos reales sobre dichos efectos, de añadir menos ingredientes, ni los problemas asociados a una formulación líquida. Esta argumentación no puede ser aceptada ya que corrobora una vez más, que no existen pruebas del efecto sinérgico que alude el recurrente, sobre aquellas formulaciones del estado de la técnica.

En este caso es evidente de las enseñanzas de los documentos D2 y D3, que ya existía la necesidad de incluir metionina en la formulación, a pesar que el recurrente intentara demostrar dicha necesidad nuevamente en su análisis.

De ésta manera, se concluye que la combinación de enseñanzas entre D2 y D3 habría logrado conducir a una persona a seleccionar una formulación como la denegada, teniendo en cuenta que los intervalos permiten múltiples formulaciones,

razón por la cual, se observa que el examinador tiene razón al haber negado esta solicitud de patente de invención pues ya es materia que hace parte del estado de la técnica y la simple selección de composiciones específicas y anticuerpos específicos, no demuestra mérito inventivo.

Por otra parte, y para reafirmar la argumentación anterior, el solicitante falla en demostrar un efecto sinérgico, pues la estabilidad en el tiempo es un resultado esperado para una formulación específica teniendo en cuenta que un técnico medio versado en la materia ajustaría las proporciones de acuerdo a las necesidades de estabilización.

De forma muy respetuosa, se considera que estos datos lejos de confirmar la existencia de nivel inventivo, demuestran que la patente denegada no posee mérito para ser concedida y en el caso en el que existiera la superación de un prejuicio técnico por la formulación reclamada, no han quedado demostradas las proporciones en que la formulación logra dicho efecto, para que cualquier técnico medio versado pueda llevar a cabo la invención.

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 ratificación de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

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