



No. 05-091313- -00012-0000

Fecha: 2011-12-20 15:33:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 5

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-663

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05.091.313

Solicitud de patente a nombre de **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12497 notificado por fijación el 12 de agosto de 2011 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2490 nos permitimos manifestar lo siguiente:

Nivel inventivo

En esta oportunidad, el señor examinador cita dos nuevos documentos D7 (WO0056772) y D2 (Gastroenterology, 2001; 121: 268-274) y argumenta que la combinación de los mismos llevarían de manera evidente a una persona a la materia objeto de la presente solicitud.

Específicamente, el señor examinador indica en el folio 341 del concepto técnico No. 2490 que: *“Se aprecia que la diferencia con D7 radica en que dicho documento no se menciona de manera específica el natalizumab.*

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer composiciones estables de natalizumab, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia tomaría las composiciones de D7 y mediante sus conocimientos usuales en formulación farmacéutica y usaría el natalizumab de D8 con la expectativa de que también fuesen composiciones estables, debido a que D7 ya usaba composiciones de anticuerpos con los mismos auxiliares que tienen una estabilidad aumentada.

Finalmente, no se demuestra un efecto mejorado o sorprendente de las composiciones reivindicadas en comparación con las conocidas en el estado de la técnica.

En respuesta a los argumentos del solicitante, en donde se adjunta un estudio de estabilidad de natalizumab, concluyendo que la composición reivindicada es inventiva; se le aclara que, tal como lo dice el solicitante, la combinación de cloruro de sodio-polisorbato aceleraba la degradación del activo y recomienda el fosfato, si esto lo comparamos con D7 que revela composiciones estables de un anticuerpo humano que contienen polisorbato-cloruro de sodio-fosfato, se demuestra que el problema a solucionar con la presente solicitud ya fue solucionado por D7, ya que dicho documento ya estabilizaba anticuerpos humanos con búfer de fosfatos, por lo tanto sería obvio incorporar las enseñanzas de D8 a D7 y obtener las composiciones reivindicadas con la expectativa de que fueran estables gracias a la utilización de búfer de fosfatos."

En relación con estos argumentos, respetuosamente nos permitimos manifestar que al parecer, el señor examinador ha mezclado datos de diferentes formulaciones reportadas en la técnica anterior (D7). En efecto, un detallado análisis de D7 muestra que las composiciones reportadas allí entre las páginas 105 y 106 no comprenden de 0.1 a 250 mg/ml de anticuerpo, tampoco que comprendan entre 1 a 50 nM de fosfato de sodio, ni 150 nM de cloruro de sodio a un pH de 6.0, como tampoco, que contengan de 0.005 a 0.01% de polisorbato-80 (óptimamente).

De hecho, lo que D7 reporta son diferentes clases y alternativas de adyuvantes tal como agentes humectantes y emulsificantes, preservantes y soluciones amortiguadoras y el documento D8 hace referencia a natalizumab con una solución amortiguadora de histidina, esto es, una formulación liofilizada.

Si bien es cierto que D7 indica que una de las soluciones amortiguadoras incluye succinato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio o fosfato de potasio, también es cierto que dicha anterioridad **NO** indica que tal solución amortiguadora o búfer deba ser mezclada con polisorbato-80. Más aún, D7 no establece la cantidad de fosfato de sodio en la formulación.

Aunado a lo anterior, es necesario hacer énfasis sobre el hecho que D7 se encuentra dirigido a composiciones que contienen anticuerpos que se unen específicamente a la interleucina-12 humana (hIL-12) y no hace ninguna mención a anticuerpos de naturaleza similar a la del natalizumab.

En ese orden de ideas y como ya argumentamos en nuestra anterior respuesta, la estructura del natalizumab es muy distinta de la estructura de los otros anticuerpos. En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente no habría considerado combinar alguno de los compuestos indicados como parte de la

composición reportada en D7 y sustituir los anticuerpos de la interleucina-12 humana (hIL-12) por natalizumab, toda vez que sus correspondientes estructuras presentan diferentes marcadas y no habría ninguna razón para esperar que la composición reportada en D7 podría ser la solución para obtener una composición estable de natalizumab.

En ese orden de ideas, amablemente dirigimos la atención del señor examinador a la información reportada en el artículo "*The Development of Stable Protein Formulations: A close look at protein aggregation, deamidation and oxidation*" publicada en *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 10 (4) 307-377, en donde es claro que cada anticuerpo posee propiedades particulares y que no es posible asumir que una composición útil para estabilizar anticuerpos de hIL-12 podría ser empleada para obtener una formulación estable de un anticuerpo diferente como natalizumab. De hecho, el natalizumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une específicamente a $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$ en tanto que el anticuerpo reportado por D7 es un anticuerpo hIL-12.

En este sentido, es importante señalar que como se demostró anteriormente, el documento D7 no reporta la formulación reclamada, de hecho, en gracia de discusión, aún cuando se pudiera sustituir el natalizumab dentro de la formulación de D7. De hecho, del análisis realizado por el señor examinador, es evidente que se están escogiendo ingredientes de múltiples formulaciones en D7 con el ánimo de crear una nueva formulación que no se encuentra en tal anterioridad. Por ejemplo, en tanto que D7 reporta soluciones amortiguadoras de sodio, dicho documento no reporta ni sugiere que esta solución amortiguadora pueda estar presente en una formulación con polisorbato 80.

Adicionalmente, hacemos hincapié sobre el hecho que D7 no reporta o sugiere formulaciones de natalizumab sino formulaciones que contienen anticuerpos que se unen a interleucina-12 humana y como ya se expuso más arriba, la estructura del natalizumab es de una inmunoglobulina G4. Así las cosas, atentamente nos permitimos decir que los anticuerpos no pueden ser de ninguna manera intercambiables en formulaciones estables. Las diferencias estructurales entre los anticuerpos de las referencias y el natalizumab incluyen diferencias que requieren de distintas formulaciones y concentraciones con el fin de lograr una estable y adecuada formulación para un uso farmacéutico determinado.

En este punto, es importante recalcar que como se establece en la referencia *Critical Reviews in Therapeutic Carrier Systems*, las diferencias entre las estructuras de los anticuerpos y la función son circunstancias críticas en la formación de formulaciones estables. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia no hubiera simplemente sustituido natalizumab dentro de alguna de las formulaciones de D7. Las formulaciones no liofilizadas como se reclaman en la presente solicitud, no contienen histidina, toda vez que la histidina no hace estable la formulación. Es más, D8 tampoco reporta o sugiere una formulación liofilizada como la de la reivindicación 17.

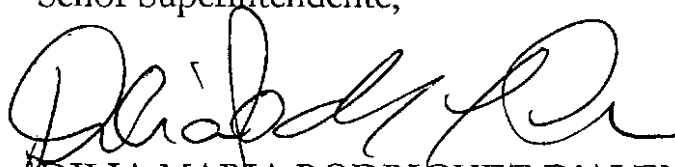
Finalmente, nos permitimos manifestar que una persona medianamente versada en la materia habría tenido que hacer más que experimentaciones rutinarias para llegar a la formulación de natalizumab reclamada en la presente invención. En efecto, el natalizumab ha probado ser un ingrediente activo muy difícil de formular en productos estables y seguros para la administración en pacientes. La combinación y la concentración específicas de los ingredientes se encontraron únicamente luego de años de experimentación y de ensayos clínicos en seres humanos y va más allá del nivel de mero “ensayo y error”. Además, la formulación reclamada en la presente invención proporciona una solución a los inconvenientes de estabilidad señalados en el estado del arte, cumpliendo adicionalmente con las insatisfechas y aún no cumplidas necesidades médicas y ha tenido éxito en el tratamiento de formas de recaída de esclerosis múltiple en pacientes quienes han tenido una respuesta inadecuada a terapias previas a si como también a niveles moderados hasta severos de la enfermedad de Crohn.

Así las cosas, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio, toda vez que la presente invención es a todas luces inventiva sobre los documentos ahora citados por el señor examinador o si el mismo considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*” y “*(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará*

en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso",
respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ 