

175
172

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-091313-00006-0000

Fecha: 2009-04-29 15:07:58 Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra. 11 PATENTE DE INVENCION Cve. 379 PASUNACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA A REQUERIMIENTO Folios: 10

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'AJEMAN 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. 16169 notificado por fijación en lista el 19 de diciembre de 2008, nos permitimos manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 17 cláusulas y en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se canceló la antigua reivindicación 41 que reclamaba un "artículo".

1.2 El solicitante desiste de las antiguas reivindicaciones 27, 28 y 42 que reclamaban un método de tratamiento.

1.3 Así mismo, se cancelaron las cláusulas 43 y 44 que reclamaban el uso de las composiciones farmacéuticas.

1.4 Las nuevas reivindicaciones 1 a 17 se encuentran dirigidas a la formulación acuosa y estable que contiene el ingrediente activo específico natalizumab, una solución amortiguadora de fosfato, un polisorbato y la sal cloruro de sodio.

A continuación se ilustra el sustento para cada una de las mencionadas reivindicaciones, con el ánimo de mostrar que las mismas se encuentran debidamente sustentadas por la solicitud en estudio como fue originalmente presentada:

176
1 123

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Nueva reivindicación	Sustento
1	Antigua reivindicación 1 y 14 y página 3, líneas 1 a 5 de la descripción.
2	Antigua reivindicación 2 y segundo párrafo de la página 2 de la descripción.
3	Antigua reivindicación 3 y segundo párrafo de la página 2 de la descripción.
4	Antigua reivindicación 4 y segundo párrafo de la página 2 de la descripción.
5	Antigua reivindicación 5, segundo párrafo (líneas 17 a 19) de la página 2 y primer párrafo de la página 3 de la descripción.
6	Antigua reivindicación 6, segundo párrafo (líneas 17 a 19) de la página 2 y primer párrafo de la página 3 de la descripción.
7	Antigua reivindicación 7, segundo párrafo (líneas 17 a 19) de la página 2 y primer párrafo de la página 3 de la descripción.
8	Antigua reivindicación 8, segundo párrafo (líneas 17 a 19) de la página 2 y primer párrafo de la página 3 de la descripción.
9	Antigua reivindicación 9, segundo párrafo (líneas 20 a 23) de la página 2 y tercer párrafo de la página 3 de la descripción.
10	Antigua reivindicación 10, segundo párrafo (líneas 20 a 23) de la página 2 y tercer párrafo de la página 3 de la descripción.
11	Antigua reivindicación 11, segundo párrafo (líneas 20 a 23) de la página 2 y tercer párrafo de la página 3 de la descripción.
12	Antigua reivindicación 15.
13	Antigua reivindicación 16.
14	Antigua reivindicación 17.
15	Antigua reivindicación 32.
16	Antigua reivindicación 25, ejemplo 10 de la descripción.
17	Ejemplo 15 de la descripción.

En cuanto a estas modificaciones nos permitimos decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual Gian Carlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, el cual fue radicado el día 4 de marzo de 2009 bajo el No. 09-012566, se presenta una tasa adicional de 50.000, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende 2 reivindicaciones adicionales.

2. Claridad de la solicitud

Sobre este particular, nos permitimos manifestar que con la cancelación de la antigua reivindicación 41 queda totalmente superada la objeción de claridad.

3. Excepciones a la patentabilidad y reivindicaciones de uso

Estas objeciones quedan cabalmente subsanadas toda vez que el capítulo reivindicatorio presentado con este escrito, no contiene reivindicaciones de método de tratamiento o de uso de las formulaciones.

4. Novedad

El señor examinador en su concepto técnico afirma que *"Las anterioridades D1-D5 describen composiciones farmacéuticas que comprenden inmunoglobulinas, en los valores de pH de las soluciones a los que los anticuerpos se disuelven y que es compatible fisiológicamente pH de 4 a 8,1 más apropiado de 6,1 a 8,1 y aun más apropiado de 6,5, a 7,8, para mantener el pH de la composiciones estabiliza con buffer fosfato, se isotóniza la composición con cloruro de sodio y se utiliza tensioactivos los polisorbatos denominados tweenes entre ellos tween 80, igualmente se le agrega aminoácidos tal como histidina, Véase D1 (EP0841067) por ejemplo pg 4 renglones 1-5, 12-46 y los ejemplos 7-10.*

-D2 (WO9822136) véase especialmente reivindicación 6, que comprende todos los componentes de la solicitud en estudio, pg. 33 tabla del ejemplo 10; pg. 9.

-D3 (US5,908,826) véase especialmente col. 1 renglones 50-68; col. 2 renglones 44-66; col. 3 renglones 45- 58; col. 4. Renglones 10-20, 35-44, 52-56; col. 5 renglones 14-17, 28-31, 40-50; ejem. 1.

-D4 (US5,945,098) véase especialmente col.5 rengl. 1-30, 41-42, 54-63; ejem. II, III, V, reiv. 1-14.

-D5 (WO0212501) véase especialmente pg.33 tabla del ejemplo 10; pg.9 y reiv.6.

Tal como se observa la presente solicitud carece de novedad, ya que las anterioridades citadas se anticipan a describir las formulaciones que en la presente solicitud se reclaman como nuevas e inventivas."

En este sentido, nos permitimos manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el "conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial" como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre

de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en **un documento** o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y cada uno de los documentos EP0841067 (D1), WO9822136 (D2), US5,908,826 (D3), US5,945,098 (D4) y WO0212501 (D5).

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *"hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria"* (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es nuestro).

Por lo tanto, hasta aquí podemos concluir que, como mínimo, la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en un documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se indican, si son varios; y

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse **el valor agregado** que aporta la solicitud con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede como ahora se demostrará.

4.1 Novedad de la solicitud en estudio sobre la anterioridad EP0841067 (D1).

Este documento enseña una preparación liofilizada de un anticuerpo monoclonal que contiene un ácido carboxílico o su sal. Esta anterioridad muestra que las composiciones deben tener presente **ácidos carboxílicos como ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico y mezclas de los mismos**. De hecho, D1 manifiesta que se prefiere el **ácido cítrico** y su sal sódica, como así lo puede corroborar el señor examinador en la página 4, entre las líneas 8 a 11.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

179
726

En contraste, la presente invención a la luz del nuevo juego de reivindicaciones, se encuentra dirigida a una formulación acuosa estable que comprende natalizumab en una cantidad de desde 0.1 mg/ml hasta 200 mg/ml, un amortiguador de fosfato, polisorbato 80 en una cantidad de desde 0.001% hasta 2.0% (peso/volumen) y cloruro de sodio.

Así las cosas, el documento D1 no es relevante para afectar la novedad de la solicitud en estudio, toda vez que dicha anterioridad no enseña ni sugiere que se puedan obtener formulaciones de natalizumab como las mencionadas en la solicitud en estudio.

4.2 Novedad de la solicitud en estudio sobre la anterioridad WO98221136 (D2).

Por su parte, esta anterioridad revela sustancias farmacéuticas liofilizadas de anticuerpos monoclonales o policlonales. D2 reporta que las composiciones contienen azúcar o una azúcar-aminoácido que puede tener la función de tensoactivo o de agente estabilizante. Sobre este particular, atentamente llamamos la atención del señor examinador al ejemplo 10 ubicado en la página 33 de D2, donde claramente se muestra que las modalidades de formulaciones de dicha anterioridad, contienen arginina-azúcar y sustancias como el Tween 20 como tensoactivos.

Diferente a dichas enseñanzas, la presente invención muestra ahora una formulación acuosa estable comprende natalizumab en una cantidad de desde 0.1 mg/ml hasta 200 mg/ml, un amortiguador de fosfato, polisorbato 80 en una cantidad de desde 0.001% hasta 2.0% (peso/volumen) y cloruro de sodio, lo cual es totalmente diferente a lo reportado en D2. Así las cosas, esta anterioridad tampoco resulta relevante para desvirtuar la novedad de la solicitud en estudio.

4.3 Novedad de la solicitud en estudio sobre la anterioridad US5,908,826 (D3).

Al igual que el documento D1, la anterioridad D3 reporta preparaciones de anticuerpo monoclonal liofilizadas, las cuales son el resultado de la preparación de una solución gelatinosa del anticuerpo monoclonal o en un ácido carboxílico o sal del mismo. Los ejemplos mostrados por esta anterioridad se encuentran encaminados a preparaciones de inmunoglobulinas del tipo A, G, E y M con detergentes como el Tween 20.

En contraposición, la presente invención muestra una formulación acuosa estable que comprende natalizumab en una cantidad de desde 0.1 mg/ml hasta 200 mg/ml, un amortiguador de fosfato, polisorbato 80 en una cantidad de desde 0.001% hasta 2.0% (peso/volumen) y cloruro de sodio, lo cual es totalmente diferente a lo reportado en D3, toda vez que la formulación reclamada no emplea

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

ácidos carboxílicos. En consecuencia, D3 no resulta relevante para desvirtuar la novedad de la presente invención.

4.4 Novedad de la solicitud en estudio sobre la anterioridad US5,945,098 (D4).

Esta invención hace referencia a preparaciones de inmunoglobulinas para administración intravenosa, donde dichas preparaciones son estabilizadas con aminoácidos y detergentes no iónicos junto con polisorbato y polietilenglicol. D4 adicionalmente enseña que las preparaciones contienen polivinilpirrolidona (PVP). En este sentido, dirigimos atentamente la atención del señor examinador a los ejemplos I, II, III y IV ubicados en la columna 6 de D4, donde se puede apreciar que el aminoácido que participa en las preparaciones es glicina con cantidades de polietilenglicol o con polisorbato.

En contraste con lo divulgado en D4, la invención en estudio enseña una formulación acuosa estable que comprende natalizumab en una cantidad de desde 0.1 mg/ml hasta 200 mg/ml, un amortiguador de fosfato, polisorbato 80 en una cantidad de desde 0.001% hasta 2.0% (peso/volumen) y cloruro de sodio. De hecho, D4 muestra que las preparaciones son para inmunoglobulinas, lo cual es *totalmente diferente a lo reportado en la presente solicitud*. En consecuencia, D4 no tiene porque afectar la novedad de la presente invención, mucho menos a la luz del nuevo juego de reivindicaciones.

4.5 Novedad de la solicitud en estudio sobre la anterioridad WO0212501 (D5).

Finalmente, el documento D5 revela anticuerpos anti-dual integrina que incluyen ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos. De hecho, la anterioridad D5 hace mención a que dichos anticuerpos comprenden al menos la región variable SEQ ID 7 y 8 allí descritas. No obstante, D5 no revela ni enseña formulaciones de natalizumab junto con polisorbato 80, cloruro de sodio y un amortiguador de fosfato. Así las cosas, este documento tampoco puede afectar la novedad de la solicitud en estudio.

En resumen, como se pudo demostrar claramente, ninguna de las anterioridades señaladas por ese despacho revela de manera total y absoluta la materia objeto de la solicitud en estudio, principalmente la materia reclamada mediante el capítulo reivindicatorio que acompaña a este memorial.

5. Nivel inventivo

En cuanto a este requisito, aunque ese despacho no motivó su objeción de nivel inventivo, pues no proporcionó argumentos que demostraran que la solicitud en estudio carecía de dicho requisito, atentamente nos permitimos decir que ninguno

181
778
4

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

de los documentos citados hace referencia a que se pudieran obtener formulaciones estables que contengan natalizumab en proporciones como las indicadas el nuevo capítulo reivindicatorio, mucho menos con componentes tan específicos como polisorbato 80, amortiguador de fosfato y cloruro de sodio.

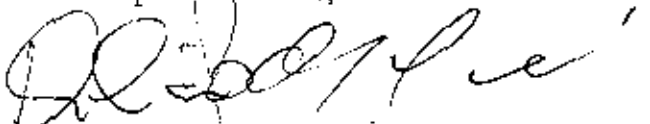
En este sentido, al tener presente que la solicitud en estudio hace un aporte al estado del arte, ya que proporciona una solución novedosa al problema de la obtención de formulaciones estables de grandes concentraciones de anticuerpo, en especial de natalizumab, nos permitimos manifestar que tanto el problema como la solución planteados, no habrían podido ser evidentes para una persona medianamente versada en la técnica, a partir de las enseñanzas de los documentos D1 a D5, ya que como se pudo corroborar anteriormente, ninguno de ellos hace mención o sugerencia a que la proteína sea natalizumab y mucho menos en una composición con polisorbato 80, amortiguador fosfato y cloruro de sodio.

Así las cosas, nos permitimos concluir que la invención en estudio a la luz de las nuevas reivindicaciones, cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad, principalmente con la novedad y el nivel inventivo.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro 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
MGA

182
179

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-091313-00006-0000
Fecha: 2009-04-29 15:07:58 Dep. 2020 NUL. CREACION
Tra 11 PATENTE IYII Lvs 379 FASE NACIONAL II
Act 444 RLS PUESTA RLOQL Fotos: 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 200.18029-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,216
FECHA : 1 MARZO 31 DE 2009

***** CANCELACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CLARKE MODEI Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	082754387	111720194	01/03/2009	\$9,400.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	00005-01-09	DIFROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	09 DIFROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			50,000.00
			50,000.00

CIRCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

183
150

REIVINDICACIONES:

1. Una formulación acuosa estable caracterizada porque comprende natalizumab, un amortiguador de fosfato, un polisorbato y cloruro de sodio.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polisorbato es polisorbato 80.
3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polisorbato es polisorbato 80 en una cantidad de desde 0.001% hasta 2.0% (peso/volumen).
4. La formulación de la reivindicación 2, caracterizada porque el polisorbato 80 se encuentra presente en una cantidad de 0.02% (peso/volumen).
5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el natalizumab se encuentra presente en una cantidad de desde 0.1 mg/ml hasta 200 mg/ml.
6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el natalizumab se encuentra presente en una cantidad de 1.7 mg/ml.
7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el natalizumab se encuentra presente en una cantidad de 5 mg/ml.
8. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el natalizumab se encuentra presente en una cantidad de 20 mg/ml.
9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la formulación tiene un pH de 3.0 a 7.0.
10. La formulación de acuerdo la reivindicación 9, caracterizada porque el pH es de desde 5.5 hasta 6.5.
11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el

pH es 6.0 ± 0.5 .

12. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el amortiguador de fosfato está a pH 6.0 ± 0.5 , el polisorbato es polisorbato 80 y se encuentra presente en una cantidad de 0.02% (peso/volumen).
13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque el natalizumab se encuentra presente en una cantidad de 20 mg/ml hasta 150 mg/ml.
14. La formulación de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque la formulación es una formulación isotónica.
15. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el cloruro de sodio (NaCl) se encuentra presente en una cantidad de 150 mM, el amortiguador de fosfato se encuentra presente en una cantidad de 10 mM y el natalizumab se encuentra presente en una cantidad de 1.7 mg/ml, 5 mg/ml, 20 mg/ml ó 50 mg/ml.
16. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende 20 mg/ml de natalizumab, 140 mM de NaCl, 0.02% de polisorbato 80 (peso/volumen) y 10 mM de cloruro de sodio.
17. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones, caracterizada porque la formulación adicionalmente comprende 5 mM de histidina, 20 mg/ml de sacarosa y porque la formulación es liofilizada.

185
182

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Bogotá, D.C., 19 de enero de 2010

Apoderado: Dilia D'Aleman

ASUNTO	Radicación	05-91313
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	914

Patente de Invención ☒

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional	PCT/US2004/003873
Fecha de Presentación Internal.	26/ago/2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento nuevamente en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 37 a 76 Como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 77 a 86 Como se radicó inicialmente.
Folios: 183 a 184 Modificadas.

Prioridad: Folios: 1, US 60/455,818, 10 de febrero de 2003

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: FORMULACIÓN DE INMUNOGLOBULINA Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA MISMA.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención ahora consiste en formulaciones que comprenden inmunoglobulina que es natalizumab, buffer fosfato, polisorbato y cloruro de sodio.

Reivindicaciones 1-17, composiciones que comprenden natalizumab.

Se catalogó la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) A61K39/00, 39/38, 39/395.

186
183

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica es la fecha de presentación de la solicitud de la cual se reclama prioridad 10 de febrero de 2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la materia que se reclama en presente solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	EP0841067	Freeze-dried preparation containing monoclonal antibody	13-may-1992
D2	W09822136	Stable lyophilized pharmaceutical substances from monoclonal o polyclonal antibodies	28-may-1998
D3	US5,908,826	Free-dried preparation containing monoclonal antibody	01-jun-1999
D4	US5,945,098	Stable intravenously-administrable immune globulin preparation	31-ago-1999
D5	WO0212501	Anti-dual integrin antibodies, compositions, methods and uses	14-feb-2002
D6	American academy of neurology	A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS	1999

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486 de la C.A.N.)

4.1 Novedad (Artículo 16 D486 de la C.A.N.)

-La presente solicitud ahora reclama: las formulaciones acuosas caracterizadas porque que comprenden una inmunoglobulina natalizumab, un amortiguador de fosfato, un polisorbato y cloruro de sodio.

-La solicitud ahora restringió la inmunoglobulina a natalizumab, ya que en los documentos D1-D5, si bien se establece que las composiciones comprenden los mismos componentes, inmunoglobulina, tampón de fosfatos y cloruro de sodio, se diferencian con la solicitud en la inmunoglobulina ahora es natulizumab y por eso se considera nueva.

-Respecto a D6 se muestra composiciones en solución salina normal pero no aparece nombrado el amortiguador ni el polisorbato, por lo cual la composición de la solicitud se considera nueva.

4.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486 de la C.A.N.)

La inmunoglobulina natalizumab es ampliamente conocida en el estado de la técnica y cualquier documento D1-D6 puede ser considerado como cercano del arte previo. El D6 comprende una formulación de natalizumab, la diferencia con la presente solicitud es que la formulación de la solicitud comprende natalizumab, amortiguador de fosfato y un polisorbato y cloruro de sodio, mientras D6 en la pág 1072 colum. Derecha renglones 10-12 se refiere a solución salina normal, sin embargo es bien conocido que las formulaciones de anticuerpos comprenden amortiguadores de fosfato, polisorbato y cloruro de sodio, por ejemplo D1 describe las mismas composiciones de inmunoglobulinas (Pag.4, rengl. 1-46); D2 (pág.33, ejem.10 y reiv.6); D3(column.2 rengl.45-48, colum.4 rengl.10-20, 42-43, colum.5 rengl.16-17, 30-31), D4(column.5 rengl.41-42, 55-67, colum.6 ejems. II-III), D5 (pág.36 rengl.17-20, pág.38, rengl.25-32 y último párrafo, pág.51 rengl.13-15), o sea, que podemos ver D6 en combinación con cualquiera individualmente de D1 a D5, y obtenemos la materia ahora objeto de la presente solicitud, por lo tanto para una persona normalmente versada en la materia no tendría ningún inconveniente para derivar de manera evidente la invención reclamada, ya que la invención es simplemente el cambio de una inmunoglobulina por otra, ahora particular, eso involucra solamente ensayos de prueba y error rutinarios, los cuales se pueden considerar solamente experimentación trivial, especialmente si las mismas inmunoglobulinas particulares (natalizumab) son usadas en el arte previo para las determinaciones de las concentraciones más estables en las formulaciones y en concentraciones farmacológicamente efectivas, eso es considerado que son producto de las habilidades de una persona normalmente versada en el arte, no se encuentra el efecto sorprendente, el salto cualitativo, el cambio en la regla técnica, entonces la solicitud no cumple con el requisito exigido en artículo 18 D486 de la C.A.N.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0841067 & D6	1-17	Nivel inventivo
D2	WO9822136 & D6	1-17	Nivel inventivo
D3	US5,908,826 & D6	1-17	Nivel inventivo
D4	US5,945,098 & D6	1-17	Nivel inventivo
D5	WO0212501 & D6	1-17	Nivel inventivo

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 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.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

29 ENE. 2002

CONCEPTO TÉCNICO No. 396	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
--------------------------	-------------------------------------

A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS

Article abstract—A phase 1, randomized, placebo-controlled, five-level dose escalation safety and tolerability and pharmacokinetic study of a single IV dose of natalizumab was performed. Doses of 0.03 to 3.0 mg/kg natalizumab or placebo were studied in 28 stable relapsing-remitting or secondary-progressive MS. All doses were safe and well tolerated in MS. Serum concentrations of natalizumab are detectable for 3 to 8 weeks after a single 1- or 3-mg/kg IV dose and justify controlled efficacy studies.

NEUROLOGY 1999;52:1072-1074

W.A. Sheremata, MD; T.L. Vollmer, MD; L.A. Stone, MD; A.J. Willmer-Hulme, PhD; and M. Koller, MD, MPH

Clinical relapses in MS are attributed to recurrent inflammatory white matter lesions (plaques) comprised of chronic inflammatory cells, demyelination, and gliosis.¹ MRI may visualize plaques, but new MRI brain lesions occur 5 to 10 times more frequently than clinical exacerbations.^{2,3} Gadolinium enhancement of lesions reflects blood-brain barrier (BBB) disruption,^{4,5} which is thought to correlate with the migration of leukocytes into the CNS.⁶

Leukocyte trafficking across the BBB involves interaction of the cell adhesion molecule $\alpha 4 \beta 1$ integrin (VLA-4), expressed on lymphocytes and monocytes, with its ligand-vascular cell adhesion molecule VCAM-1 on brain endothelial cells.^{6,7} Blockade of this molecular pair should prevent trafficking of leukocytes into the brain and lesion formation. Natalizumab (Antegren, Athena Neurosciences, Inc., South San Francisco, CA) is a humanized, anti- $\alpha 4$ integrin antibody shown to inhibit trafficking of leukocytes across the BBB and to rapidly reverse experimental allergic encephalomyelitis (EAE).^{8,9} We report a phase 1, randomized, placebo-controlled, five-level dose escalation safety and tolerability study of a single IV dose of natalizumab in MS patients.

Methods. Study patients were stable, clinically definite relapsing-remitting or secondary-progressive MS patients,¹⁰ all of whom were between 19 and 55 years of age and within 15% of their ideal body weight range. Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were ≤ 5.5 . Excluded were patients with MS exacerbations or infections, and immunomodulatory or any investigational drug recipients. Women of childbearing potential who were pregnant, nursing, or not using adequate birth control were excluded. Regular blood donors, heavy smokers and drinkers, and those with other medical disorders or known drug hypersensitivity were also excluded.

After providing informed consent, 28 patients were screened sequentially. Seven patients were randomized to placebo and 21 were randomized to active drug treatment (0.03, 0.1, 0.3, 1.0, or 3.0 mg/kg natalizumab). Four were enrolled sequentially for each of the 0.03-, 0.1-, and 0.3-mg/kg groups (three active, one placebo), and eight patients, stratified by sex, were enrolled in the 1.0- and 3.0-mg/kg groups (six active, two placebo). Staggered enrollment was used for these two highest dose levels.

Study drug. Natalizumab is derived from a murine monoclonal antibody to human $\alpha 4 \beta 1$ integrin. Murine an-

tibody is humanized by complementarily determining region grafting of the hypervariable region of the gene encoding the murine antibody onto a human immunoglobulin G4 framework. Treatment of guinea pig EAE with either natalizumab or its murine parent of AN100226m results in a striking dose-dependent reversal of both clinical manifestations and CNS leukocytic infiltration.^{8,9} Athena Neurosciences supplied the drug in clear, stoppered individual vials containing 5 mL of 5.0 mg/mL natalizumab or placebo. The calculated dose of study drug was diluted to 100 mL volume with normal saline and was infused IV over 45 minutes.

Safety and tolerability were monitored by physical and neurologic examinations, Kurtzke's EDSS scores, vital signs, laboratory tests (chemistry, hematology, and urinalysis), and EKG. Adverse events were recorded. Brain MRI with and without gadolinium contrast was performed in the 1.0- and 3.0-mg/kg groups at screening, and at weeks 1 and 4. Vital signs and pharmacokinetic (PK) samples were obtained at baseline, and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, and 24 hours, as well as at the end of weeks 1, 2, 3, and 4. For the 3.0-mg/kg group, additional samples were collected at the end of weeks 6 and 8, and for a subset, they were collected at the end of weeks 10, 12, and 14. Total antinatalizumab antibody and anti-idiotypic natalizumab antibody were determined at baseline and termination.

Natalizumab serum concentration. ELISA uses an anti-idiotypic monoclonal antibody (12C4; Athena Neurosciences) specific for natalizumab as the capture antibody. The assay was validated for concentrations ranging from 50 to 2,000 pg/mL. Total antinatalizumab antibody ELISA uses natalizumab as both capture and detecting reagent, and 12C4 as the standard. The lower limit for antibody is 5 μ g/mL serum. Anti-idiotypic natalizumab antibody ELISA employs a murine antibody (AN100226m) as the capture antibody. The lower limit for this assay is 1.0 μ g/mL.

Descriptive statistics were used to summarize all data. Number and percentage of patients in each category summarize qualitative variables. Mean and SD summarize continuous variables.

Results. Demographics. Mean ($\pm$ SD) age was 40.8 $\pm$ 9.1 years; weight, 68.1 $\pm$ 10.5 kg; and age at onset of MS, 32.3 $\pm$ 10.6 years. Fifteen patients (54%) were men and 13 (46%) were women; 20 (71%) had relapsing-remitting MS and eight (29%) had secondary-progressive MS. The mean historic frequency of MS exacerbations for the previous 2 years ranged from 0.7 to 2.3. There were no important

130
189

Table Pharmacokinetic measurements by dose group

Measurement	Natalizumab, mg/kg, mean $\pm$ SD				
	0.03 (n = 3)	0.1 (n = 3)	0.3 (n = 3)	1.0 (n = 6)	3.0 (n = 6)
AUC infinity, $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	0.3*	13.5 $\pm$ 3.5	217.4 $\pm$ 53.7	1,657.2 $\pm$ 385.8	9,599.1 $\pm$ 1,284.5
AUC last, $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	0.1 $\pm$ 0.1	6.7 $\pm$ 0.9	204.5 $\pm$ 48.7	1,626.7 $\pm$ 385.8	9,775.2 $\pm$ 1,280.3
Cmax, $\mu\text{g/mL}$	0.2 $\pm$ 0.0	0.7 $\pm$ 0.1	4.3 $\pm$ 0.5	13.8 $\pm$ 2.5	52.5 $\pm$ 12.0
Tmax, h	0.8 $\pm$ 0.05	1.00 $\pm$ 0.00	0.72 $\pm$ 0.21	2.60 $\pm$ 1.88	2.37 $\pm$ 1.25
Clearance, mL/h/kg	86.9*	7.8 $\pm$ 1.9	1.5 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.0
Vss, mL/kg	185.8*	254.5 $\pm$ 31.9	74.9 $\pm$ 12.0	90.7 $\pm$ 9.7	67.1 $\pm$ 17.1
Half-life, h	1.6*	24.1 $\pm$ 6.8	36.9 $\pm$ 4.5	92.4 $\pm$ 27.9	108.0 $\pm$ 30.1

Mean area under the curve to infinity (AUC infinity) and to last concentration (AUC last) and mean maximum concentration (Cmax) increased with increasing dose and was dose proportional in the three highest treatment groups. The mean time to maximum concentration (Tmax) was lower in the 0.03-, 0.1-, and 0.3-mg/kg groups and higher in the 1.0- and 3.0-mg/kg groups. Mean total body clearance (in milliliters per hour per kilogram) decreased with increasing dose. Mean steady-state volume of distribution (Vss, in milliliters per kilogram) decreased with increasing dose up to the 1.0-mg/kg dose level. Mean half-life of natalizumab increased with increasing dose.

* n = 2 because of the number of undetectable levels in samples at the 0.03-mg/kg dose level.

differences between placebo and natalizumab groups in demographic or disease characteristics.

Safety and tolerability. Vital signs did not change during study drug infusion nor did any measures detect differences between dose groups. No patient withdrew or reported a serious adverse event. Treatment-emerging signs and symptoms (TESS) occurred in every dose group (23 of 28 patients). All were mild in severity, except for a urinary tract infection on day 9 in the 3-mg/kg group (not study drug related). The most frequently reported TESS was headache. Frequency of patients with one or more TESS was similar in placebo (6 of 7, 86%) and natalizumab (17 of 21, 81%).

Study drug-related adverse events. Three patients reported five study drug-related adverse events, all of which were mild: urticaria (1), 1.0-mg/kg group; and nausea (2), headache (1), and shakiness (1), 3.0-mg/kg group.

Laboratory. Only two patients had a liver function test that exhibited results two times the normal value. One placebo recipient exhibited a single aspartate transaminase elevation at week 3, and one 0.3-mg/kg patient had a single alanine transaminase elevation at week 2. Minor decreases in red blood cell, white cell, and platelet indices were noted randomly.

MRI in the 1- and 3-mg/kg groups revealed no trends in the number of lesions related to treatment group.

Pharmacokinetics. Mean PK measurements by dose group are summarized in the table. Serum natalizumab concentrations for the 0.03- and 0.1-mg/kg groups fall rapidly to below detectable limits after drug infusion. Those in the 0.3-mg/kg group had detectable serum natalizumab concentrations for 1 week, whereas those in the 1.0- and 3.0-mg/kg group had detectable concentrations for 3 to 6 weeks (figure). Serum concentrations exhibited a biexponential decline, with a relatively rapid distribution phase followed by a prolonged terminal phase.

Antibody assays. Total natalizumab or anti-idiotypic antibody were not detected in the 0.03-, 0.1-, 0.3-, and 1.0-mg/kg groups, but were detected in three patients in the 3.0-mg/kg group. Two patients had low levels of antibody from week 8 until the end of the study and one

patient had a barely detectable response at weeks 8 and 11, but not later.

Discussion. Natalizumab was safe and well tolerated in a study of 28 MS patients. TESS reported by three or more active drug or placebo patients in our study were minor and self-limiting. Three patients reported five TESS deemed study related: headache, nausea,² shakiness, and urticaria. Minor liver function test changes noted were not associated with natalizumab treatment. There were no in-study exacerbations nor was increased disease activity detected by MRI. Three patients in the 3.0-mg/kg group developed both total and anti-idiotypic antibodies. The importance of the appearance of anti-idiotypic antibodies remains to be determined.

Our PK studies reveal that a 1.0- and 3.0-mg/kg IV dose of natalizumab results in a sustained serum level for 3 to 6 weeks. This suggests that the use of a single IV dose of natalizumab may limit acute MS relapses. Further study of natalizumab in double-blind, controlled studies is warranted.

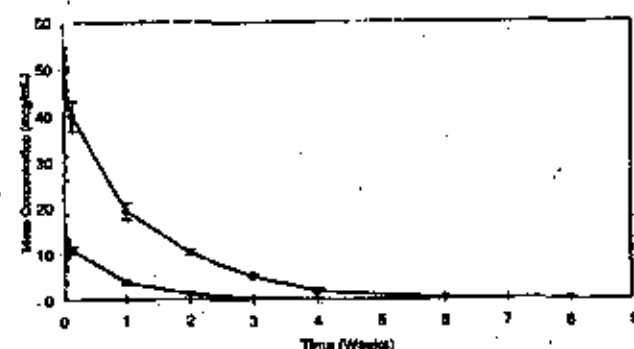


Figure. Comparison of serum concentrations of natalizumab determined for 9 weeks after single IV infusions of 1 mg/kg (●) compared with 3 mg/kg (●).

March (2 of 2) 1999 NEUROLOGY 52 1073

Downloaded from www.neurology.org at European Patent Office on May 9, 2006

Disclosure

Drs. Willmer-Hulms and Koller are employees of Athena Neuroscience, and Dr. Koller owns shares, but none own important equity in the company.

From the University of Miami (Dr. Sheremata), FL; Yale University (Dr. Vollmer), New Haven, CT; the Mayo Clinic (Dr. Stone), Scottsdale, AZ; and Athena Neurosciences, Inc. (Drs. Willmer-Hulms and Koller), South San Francisco, CA.

Presented at the 50th annual meeting of the American Academy of Neurology, Minneapolis, MN, April 1998.

Received June 2, 1998. Accepted in final form November 21, 1998.

Address correspondence and reprint requests to Dr. William A. Sheremata, Department of Neurology D4-5, University of Miami, School of Medicine, 1501 NW Ninth Avenue, Miami, FL 33136; e-mail: wsheremata@mednet.med.miami.edu or wsheremata@compuserve.com

References

1. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, et al. Multiple sclerosis remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol* 1993;33:137-151.
2. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29:53-62.
3. Thompson AJ, Miller DH, Yousif BD, et al. Serial gadolinium enhanced MRI in relapsing remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992;42:60-63.
4. Harris JO, Frank JA, Patronas N, McFarlin DE, McFarland HP. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials. *Ann Neurol* 1991;29:548-555.
5. Smith ME, Stone LA, Albert PS, et al. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1993;33:480-489.
6. Hartung HP, Archelos JJ, Zielesch J, et al. Circulating adhesion molecules and inflammatory mediators in demyelination: a review. *Neurology* 1995;45:S32-S32.
7. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-2101.
8. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies to $\alpha 4 \beta 1$ integrin. *Nature* 1992;356:63-66.
9. Kent SJ, Karlik SJ, Cannon C, et al. A monoclonal antibody to $\alpha 4$ integrin suppresses and reverses active experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1995;58:1-10.
10. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.

Subacute measles encephalitis in a young man immunosuppressed for ankylosing spondylitis

Article abstract—Subacute measles encephalitis occurred 1 month after measles onset in a 26-year-old HIV-negative man undergoing immunosuppressive treatment for ankylosing spondylitis. He had seizures, a decline in mental status, and progressive impairment of consciousness, with a fatal outcome. Despite severely deficient cellular immunity, the elevated anti-measles antibody titers and CSF findings indicated that humoral immunity was not impaired. Histologic, electron microscopic, and immunocytochemical studies revealed the typical intranuclear inclusions of paramyxovirus nucleocapsids, and measles virus antigen in neurons and oligodendrocytes.

NEUROLOGY 1999;52:1074-1077

P. Gazzola, MD; L. Cocito, MD; E. Capello, MD; L. Roccatagliata, MD; M. Canepa, MD; and G.L. Mancardi, MD

Measles virus causes three major CNS syndromes: 1) acute encephalitis, probably an autoimmune process occurring during recovery from measles; 2) subacute sclerosing panencephalitis (SSPE); and 3) subacute measles encephalitis (SME). This clinical entity has been given different names, such as acute measles encephalitis of the delayed type,¹ measles inclusion body encephalitis,² and atypical measles encephalitis.³ Whereas SSPE is typical of otherwise healthy individuals, SME usually occurs in patients with defective cellular immunity caused by lymphoproliferative illness, immunosuppressive therapy,⁴ or AIDS.^{4a} However, there are occasional reports of SME in nonimmunocompromised patients.^{5,7} Encephalitic signs and symptoms such as seizures, myoclonus, stupor, and coma usually develop 1 to 10 months after measles. Histologic features include intranuclear eosinophilic and sometimes intracytoplasmic inclusion bodies in neurons and oligodendrocytes,

with abundant paramyxovirus nucleocapsids and virus antigen.^{8,9} Inflammatory cells are often absent because of immunosuppression. We report an HIV-negative adult patient who developed SME following measles infection in the course of immunosuppressive therapy for ankylosing spondylitis.

Case report. A 26-year-old man was referred for diagnostic evaluation as an inpatient following a first generalized seizure. Since early childhood he had had an intricate history of multisystem disease, with recurrent episodes of respiratory infection, diarrhea, abdominal pain, rash, and keratoconjunctivitis. At age 13, he had begun to experience arthritis of the larger joints, including the spine, knees, hips, and shoulders. Laboratory investigations at the time indicated a positivity for human leukocyte antigen B27 and inflammatory tests, warranting a diagnosis of ankylosing spondylitis. Since then, the clinical course had been slowly progressive, with superimposed exacerbations, which were particularly severe following infectious dis-

192
189

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-091313-00007-0000

Fecha: 2010-04-26 15:58:47 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE/II Eje: 379 FASENACIONAL/II
Act: 467 SOLIC/PRORROGA Folios: 2

P-663

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO.
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **05.091.313**
Solicitud de Patente a nombre de
ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

Yo, DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN, , identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada, atentamente solicito a usted se sirva conceder una prórroga de 30 días para dar respuesta al oficio No. 904 notificado por fijación en lista el 29 de enero de 2010, relacionado con la solicitud de patente que se está tramitando bajo el expediente de la referencia.

Acompaño el recibo Nr. 10.25,007 de 5 de abril de 2010, correspondiente a la tasa de la prórroga del término.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

/srr