



No. 05-099863- -00009-0000

Fecha: 2011-09-21 15:55:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 6

As. 98.868

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **05 099863**– solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH INC.** Título **FORMULACIONES DE PROTEINA Y ANTICUERPO DE ALTA CONCENTRACION.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al concepto técnico numero 1065 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 13 de mayo de 2011.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio de 1-16 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción.

1. Claridad

En primer lugar, expresamos nuestro desacuerdo en cuanto a la falta de sustento de la reivindicación principal. Contrario a lo expresado por el señor examinador, la reivindicación 1 no *"puede contener cualquier tipo de anticuerpo"*, dado que en la reivindicación 1 se especifica como componente un anticuerpo monoclonal **anti-IgE**, lo que limita el alcance de las reivindicaciones. Así, las composiciones no reivindican cualquier tipo de anticuerpo, sino una selección específica.

Vale la pena resaltar también, que los ejemplos son únicamente una ilustración particular de invención. Consideramos que limitar las reivindicaciones al anticuerpo anti IgE rhuMabE-25, como fue sugerido por el señor Examinador, no sería una generalización razonable de la invención, dado que el problema técnico resuelto por la presente solicitud es aplicable a los anticuerpos anti IgE en general. De acuerdo a las normativas de la decisión 486, no es necesario presentar un ejemplo por cada una de las realizaciones posibles de una invención, por lo que sostenemos que la reivindicación 1 es una generalización razonable del alcance de la invención, tomando como sustento la descripción como un todo, y no únicamente los ejemplos. Consideramos entonces que restringir la reivindicación 1 al anticuerpo anti IgE rhuMabE-25 restringiría innecesariamente el alcance de la protección a la cual el solicitante tiene derecho. Por otra parte, se ha eliminado la reivindicación 17, superando de esta manera la objeción presentada por el señor Examinador.

2. Nivel Inventivo

Ahora en cuanto a las objeciones al nivel inventivo de la presente invención, en vista del documento WO0230463 (D1) y de Remington Farmacia (D2) es preciso mencionar que no existe indicación alguna en dichos documentos que permita a un técnico medio en la materia desarrollar la presente invención.

Para demostrar lo anterior, es necesario aclarar cuál es el problema técnico solucionado por la presente solicitud. En el campo de las composiciones farmacéuticas que contienen anticuerpos, existe una necesidad de composiciones líquidas altamente concentradas. Sin embargo, esta necesidad no se soluciona simplemente al adicionar más anticuerpos, puesto que en las composiciones conocidas (como aquellas de D1) se forman particulados al elevar la concentración de anticuerpos, lo que comúnmente está asociado con la turbidez de la solución. Los particulados, y por ende una turbidez alta, son indeseables en las composiciones farmacéuticas dado que influyen directamente en la estabilidad de la composición.

Este problema es resuelto en la presente invención mediante el diseño de composiciones que comprenden un anticuerpo monoclonal anti-IgE en altas concentraciones, mayores a 100 mg/ml, en combinación con arginina-HCl, histidina, y polisorbato en un pH de 5.5 a 7.0. Con esta combinación específica, se ha logrado obtener una *baja turbidez*, una osmolaridad fisiológica, y una viscosidad baja. En consecuencia, las composiciones reivindicadas logran resolver el problema técnico planteado al evitar la formación de particulados y, por tanto, al mantener la estabilidad de las composiciones a concentraciones altas de anticuerpos.

Es importante señalar que D1 no afronta el problema de la presente solicitud, y por tanto no ofrece ninguna sugerencia o indicación que permitiría a un técnico versado en la materia alcanzar la composición reivindicada. Particularmente, notamos que D1 enseña composiciones con concentraciones de anticuerpo de 40 mg/ml, considerablemente alejadas de las altas concentraciones (100 a 260 mg/ml) divulgadas en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Es más, D1 no hace mención alguna a la turbidez de la solución al aumentar la concentración de anticuerpos en la solución, y consecuentemente no hay enseñanza alguna acerca del efecto de cualquiera de los componentes allí divulgados sobre la turbidez de la solución. Contrario a las enseñanzas de la presente solicitud, D1 no enseña o sugiere que la arginina-HCl pueda reducir la turbidez de una solución de anticuerpos monoclonales altamente concentrada. De hecho, el problema técnico que afronta D1 es el de reducir la viscosidad en composiciones de proteína concentrada mas no el reducir la turbidez tal como ocurre en la presente invención. En resumen, una persona versada en la materia no buscaría en las enseñanzas de D1 una solución al problema técnico planteado en la presente invención como es el de obtener una formulación de anticuerpo monoclonal de alta concentración con baja turbidez en la medida que D1 no reconoce en ningún momento el problema de turbidez asociado con este tipo de formulaciones.

Ahora bien, hemos notado que D2 es un libro de referencia que enseña conceptos básicos de formulaciones farmacéuticas. Este documento no enseña específicamente formulaciones que incluyen anticuerpos monoclonales anti-IgE, y de ninguna manera plantea el problema de la turbidez en soluciones de anticuerpos anti-IgE altamente concentradas. Por tanto, una persona versada en la materia no buscaría soluciones al problema técnico de la presente invención en D2.

En este orden de ideas, no existe ninguna sugerencia o indicación en los documentos citados por el señor Examinador que permitan obtener una formulación farmacéutica líquida que es estable y de baja turbidez y que comprende altas concentraciones de un anticuerpo monoclonal anti-IgE, más la combinación específica de arginina-HCl, histidina y polisorbato, y en donde la formulación además se caracteriza por tener un pH en un rango de 5.5 a 7.0, una viscosidad cinemática inferior o igual a 50 cs y la osmolalidad en un rango de 200 mOsm/kg a 450 mOsm/kg, como se reivindica en la presente solicitud.

Consideramos que las enseñanzas del estado de la técnica (D1 y D2) de ninguna manera sugieren la solución propuesta por la presente invención. Creemos por el contrario que si una persona versada en la materia tuvo que recurrir a estos documentos para llegar a la solución propuesta por la presente invención, necesariamente tiene que haber nivel inventivo por las razones anteriormente expuestas.

Para dar un mayor soporte a las anteriores afirmaciones y a las ventajas de la presente solicitud nos referimos específicamente a los ejemplos 5 y 6 divulgados en la descripción. En estos ejemplos se estudia la turbidez de una composición, como la de la reivindicación 1. La concentración del anticuerpo anti-IgE en los ejemplos es de 150 mg/ml, y se utilizan formulaciones líquidas con arginina-HCl, cloruro de calcio ó cloruro de magnesio. Las figuras 5, 6 y 7 evidencian que con la composición reivindicada se obtiene una turbidez baja a altas concentraciones del anticuerpo, lo que constituye un aporte significativo al estado de la técnica.

En base a lo anterior, se puede afirmar que la presente invención ha solucionado una dificultad técnica real, al permitir elevar la concentración de anticuerpos en composiciones farmacéuticas sin comprometer la estabilidad de las mismas. Asimismo, la invención responde a una necesidad antigua e insatisfecha, pues ha existido una demanda significativa por composiciones altamente concentradas de anticuerpos que no se había podido suplir satisfactoriamente.

En conclusión, afirmamos que la presente invención constituye un aporte significativo al estado de la técnica. La mejora ofrecida con las composiciones reivindicadas no puede ser desarrollada por un técnico versado en la materia a partir de las anterioridades citadas por el señor examinador, y requiere un trabajo investigativo y de desarrollo considerable. En este sentido consideramos que la presente invención cumple adecuadamente con el requisito de nivel inventivo.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida que es estable y de baja turbidez, que comprende
 - (a) Un anticuerpo monoclonal anti-IgE en una cantidad de 100 a 260 mg/ml,
 - (b) arginina-HCl en una cantidad de 50 a 200 mM,
 - (c) histidina en una cantidad de 10 a 100 mM,
 - (d) polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1%y en donde la formulación además se caracteriza por tener un pH en un rango de 5.5 a 7.0, una viscosidad cinemática inferior o igual a 50 cs y la osmolalidad en un rango de 200 mOsm/kg a 450 mOsm/kg.
2. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo está en un rango de entre 120 mg/ml a 260 mg/ml.
3. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo está en un rango de entre 150 mg/ml a 260 mg/ml.
4. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo está en un rango de entre 180 mg/ml a 260 mg/ml.
5. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo está en un rango de entre 200 mg/ml a 260 mg/ml.
6. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo es 150 mg/ml.
7. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la osmolalidad está en un rango entre 250 mOsm/kg a 350 mOsm/kg.
8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la concentración de la arginina-HCl está en un rango de 100 mM a 200 mM.
9. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la concentración de la arginina-HCl está en un rango de 150 mM a 200 mM.

10. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la concentración de la arginina-HCl está en un rango de 180 mM a 200 mM.
11. La formulación de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-IgE es rhuMAbE25.
12. La formulación de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-IgE es rhuMAbE26.
13. La formulación de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo anti-IgE es Hu-901.
14. La formulación de la reivindicación 1, en donde
 - (a) dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo anti-IgE en una cantidad de 150 mg/ml,
 - (b) la concentración de la arginina-HCl es 200 mM,
 - (c) la concentración de histidina es 20 mM, y
 - (d) la formulación tiene un pH de 6.0
15. La formulación de la reivindicación 14, en donde el anticuerpo anti-IgE es rhuMAbE25.
16. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde dicha formulación es reconstituida.