

As. 98.868

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-099863- -00006-0000

Fecha: 2010-11-05 16:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 05 099 863 – solicitud de patente de invención a favor de GENENTECH INC.

Respuesta al oficio No. 08178 del 25 de junio de 2010

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad GENENTECH INC., según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1993 notificado por fijación en lista de fecha 25 de junio de 2010 y cuyo término fue prorrogado el 22 de septiembre de 2010.

En respuesta a los comentarios realizados por el Señor Examinador al capítulo reivindicatorio, adjuntamos a este memorial un nuevo capítulo de 1-17 reivindicaciones que subsana las objeciones a este respecto, sin ampliar la materia inicialmente divulgada y con entero sustento en la descripción. En particular, se ha diseñado un capítulo reivindicatorio mucho más claro y conciso, donde se describe claramente la materia que se quiere proteger mediante una única reivindicación independiente, y especificando las diferentes modalidades en reivindicaciones dependientes. Para realizar este capítulo, se han tenido en cuenta cada una de las recomendaciones realizadas por el Señor Examinador, por lo que consideramos que quedan subsanadas las objeciones a la claridad de la solicitud.

De otra parte, el Señor Examinador menciona que algunos términos utilizados para definir la invención, tales como la turbidez, la osmolalidad y la viscosidad cinemática de la formulación, no son adecuados ya que no son características técnicas de la composición. En relación a esto, respetuosamente discrepamos de su posición, y afirmamos que estos tres factores son esenciales para definir las propiedades de una formulación farmacéutica líquida. En particular, es bien conocido en el arte que las formulaciones líquidas para uso farmacéutico deben mantener su estabilidad fisicoquímica y su integridad durante el almacenamiento, además de tener niveles de osmolalidad y viscosidad adecuados para que puedan administrarse al cuerpo humano. Más aún, en el caso de la turbidez, dada la manera en que se define el problema técnico de la solicitud, donde se busca precisamente disminuir este factor, y al mismo tiempo mantener una baja viscosidad, una osmolalidad fisiológica y la estabilidad protéica, en composiciones con una alta concentración de anticuerpos, resulta imprescindible tener en cuenta esta característica para definir correctamente el desarrollo reivindicado en la solicitud. En este sentido, respetuosamente reiteramos que estos términos definen correctamente el objeto reclamado, y solicitamos que sean tenidos en cuenta en el estudio de la presente solicitud.

Ahora en referencia a las objeciones a la patentabilidad de la solicitud, respetuosamente llamamos la atención del Señor Examinador al problema técnico planteado en la presente solicitud, como un desarrollo sobre la divulgación realizada en el documento WO 02/30463 (D1). En particular, D1 identifica y resuelve el problema técnico de reducir la viscosidad de formulaciones líquidas con altas concentraciones de anticuerpos, con el fin de lograr una viscosidad adecuada que haga a estas formulaciones concentradas adecuadas para administración a humanos (ver D1, Página 1). Una vez mencionado esto, es preciso resaltar que los inventores de la presente solicitud han identificado que, incluso cuando el problema de la viscosidad se encuentra ya solucionado, existe aún un problema adicional, el cual consiste en los altos niveles de turbidez que presentan este tipo de formulaciones, debido al fenómeno no deseable de la agregación de las proteínas (ver solicitud, página 2 línea 14 a página 3 línea 4).

Una vez señalado lo anterior, nos dirigimos entonces a las objeciones a la novedad de la solicitud, y hacemos énfasis en que, de acuerdo a las nuevas reivindicaciones, se reclama una formulación estable y con bajos niveles de turbidez, la cual está diseñada con una combinación de excipientes y condiciones específicas, como pH y viscosidad, que le permiten resolver el problema técnico mencionado. En este sentido, siendo D1 completamente silencioso en cuanto a composiciones con bajos niveles de turbidez, diseñadas mediante dicha combinación específica de excipientes y condiciones, consideramos que la presente invención resulta novedosa frente a este documento, por lo que solicitamos el retiro de la objeción a este respecto.

Ahora en cuanto al nivel inventivo de la solicitud, solicitamos al Señor Examinador llevar su atención a la descripción de la presente solicitud, donde se afirma que D1 divulga composiciones con alta concentración de proteína y baja viscosidad, las cuales se logran mediante pH alto, pH bajo o aumentando la saturación iónica total de la saturación por la adición de sales o soluciones amortiguadoras. No obstante, los inventores han identificado que, aunque el aumento de la saturación iónica disminuye la viscosidad de la formulación, esto puede resultar en un aumento de la turbidez causada, por ejemplo, por el fenómeno de agregación de las proteínas (ver solicitud, página 2 línea 25 a página 3 línea 4). En este sentido, solo en la presente solicitud, los inventores han logrado, mediante el diseño diferencial reivindicado, superar en conjunto los retos de estabilidad, viscosidad, osmolalidad y turbidez que se presentan al formular anticuerpos a altas concentraciones. En otras palabras, solo la presente solicitud logra solucionar el problema técnico de diseñar este tipo de composiciones, logrando un balance de baja turbidez, osmolalidad fisiológica y baja viscosidad mientras se mantiene la estabilidad de las proteínas.

Como soporte a lo anterior, nos referimos ahora a los ejemplos presentes en la descripción, los cuales son una clara evidencia del desarrollo alcanzado por los inventores.

El ejemplo 2 y la tabla 1 describen los experimentos utilizados por los inventores para medir la estabilidad de varias formulaciones líquidas, como por ejemplo la medición porcentual de monómeros, agregados solubles y componentes de bajo peso molecular mediante cromatografía de exclusión. También se utiliza la cromatografía de interacción hidrofóbica, y medidas de la turbidez y la actividad de los anticuerpos anti-IgE.

Por su parte, el ejemplo 3 y las figuras 1-3 demuestran que la estabilidad del anticuerpo en una formulación líquida es altamente dependiente del pH de las soluciones amortiguadoras. De esta manera, los inventores concluyeron, mediante el porcentaje de anticuerpo que no presenta isomerización, el porcentaje de fragmentación del mismo, y su actividad a diferentes condiciones de pH, que la estabilidad mayor se logra a un pH alrededor de 6.

El Ejemplo 4 y la figura 4 demuestran que la turbidez de la solución del anticuerpo se incrementa con la agitación en el tiempo, y que la adición de cierta cantidad de polisorbato es esencial para contrarrestar este fenómeno.

Los ejemplos 5, 6 y las figuras 5, 6 y 7 demuestran que, dentro de las sales probadas, la formulación con Arginina-HCl muestra el menor nivel de turbidez y son más estables en términos de isomerización y fragmentación.

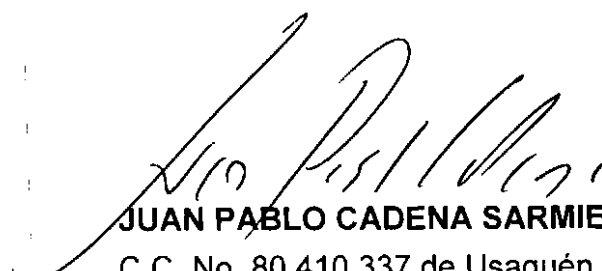
Finalmente, el ejemplo 7 y la figura 8 demuestran que composiciones líquidas que contienen histidina y Arginina-HCl, como las reivindicadas presentan la mayor estabilidad frente a largos periodos de almacenamiento.

En vista de lo anterior, consideramos que los datos experimentales contenidos en la descripción demuestran, de manera suficiente, que la combinación específica de componentes a las condiciones dadas, logra entonces superar efectivamente, en conjunto, los retos de formulación de composiciones con alta concentración de anticuerpos ya mencionados. D1 simplemente no reconoce el problema de turbidez asociado a este tipo de composiciones, por lo que no se encuentra tampoco en este documento una solución al mismo. Por el contrario, D1 sugiere varias sales que pueden ser utilizadas para reducir la viscosidad; sin embargo, no identifica que las sales

específicas seleccionadas, a las condiciones dadas, logran superar estos cuatro grandes retos de formulación incluyendo el de la turbidez. De esta manera, consideramos que la generalidad divulgada en D1, no puede en ningún momento afectar la patentabilidad del desarrollo específico alcanzado para un problema técnico que simplemente no se encuentra divulgado en el arte previo. Por esta razón, consideramos que la presente solicitud cumple también con el requisito de nivel inventivo.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a 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.

De la señora Jefe,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
T.P. No. 57492 del C.S.J.
Calle 70A No. 4-41
Bogotá, 5 de noviembre de 2010
MXB/NFA
Anexo

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica caracterizada porque es estable, tiene baja turbidez y contiene los siguientes componentes:
 - a) un anticuerpo anti-IgE en una cantidad entre 100 y 260 mg/ml,
 - b) arginina-HCl en una cantidad entre 50 y 200 mM,
 - c) histidina en una cantidad entre 10 y 100 mM,
 - d) polisorbato en una cantidad entre 0.01% y 0.1%,y en donde el pH está entre 5.5 y 7.0, la viscosidad cinemática es menor a 50 cS ($0.00005 \text{ m}^2/\text{s}$), y la osmolalidad se encuentra en un rango entre 200 mOsm/kg y 450 mOsm/kg.
2. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo está en un rango entre 120 mg/ml y 260 mg/ml.
3. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo está en un rango entre 150 mg/ml y 260 mg/ml.
4. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo está en un rango entre 180 mg/ml y 260 mg/ml.
5. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración del anticuerpo está en un rango entre 200 mg/ml y 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 1-6, caracterizada porque la osmolalidad está en un rango entre 250 mOsm/kg y 350 mOsm/kg.
8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque la concentración de arginina-HCl está en un rango entre 100 mM y 200 mM.
9. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque la concentración de arginina-HCl está en un rango entre 150 mM y 200 mM.

10. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque la concentración de arginina-HCl está en un rango entre 180 mM y 200 mM.
11. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque el anticuerpo anti-IgE es rhuMAbE25.
12. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque el anticuerpo anti-IgE es rhuMAbE26.
13. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque el anticuerpo anti-IgE es Hu-901.
14. La formulación de la reivindicación 1, caracterizada porque:
- a) el anticuerpo anti IgE está en una cantidad de 150 mg/ml,
 - b) la concentración de arginina HCl es 200 mM,
 - c) la concentración de histidina es 20 mM, y
 - d) la formulación tiene un pH de 6.
15. La formulación de la reivindicación 14, caracterizada porque el anticuerpo anti-IgE es rhuMAbE25.
16. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizada porque dicha formulación es reconstituida.
17. La formulación de la reivindicación 16, caracterizada porque la concentración de anticuerpo en dicha formulación reconstituida es entre 2 y 40 veces mayor que la concentración antes de la liofilización.