

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135074- -00010-0000
Fecha: 2015-08-19 16:45:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

net

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **12 135074**

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

**“FORMULACIÓN FARMACEÚTICA DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA DE UN BUFFER DE
ÁCIDO GLUTÁMICO Y UN ANTICUERPO ANTI IL-17”**

Solicitante: **KIRIN-AMGEN, INC.**

RECURSO DE REPOSICIÓN

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pie de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, de conformidad con la copia del documento de Poder que adjunto, atentamente acudo a su Despacho con el fin de interponer **RECURSO DE REPOSICIÓN** para que se revoque **en su totalidad** la resolución No. **33339** del 30 de junio de 2015, notificada por listado desfijado el 07 de agosto de 2015.

1. LA RESOLUCION No. 33339

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. **33339** por la cual se niegan las reivindicaciones 1 a 6 de la solicitud de patente radicada el día 10 de agosto de 2012, para el invento denominado: **“FORMULACIÓN FARMACEÚTICA DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA DE UN BUFFER DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y UN ANTICUERPO ANTI IL-17”** y radicada bajo el expediente No. **12 135074**.

2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 33339

La Resolución No. **33339** establece en su considerando sexto que la las reivindicaciones 1 a 6 no son patentables porque no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Para soportar tal afirmación se exponen los siguientes argumentos:

2.1. Determinación del estado de la técnica

Se citó el siguiente documento, el cual se considera el estado de la técnica más cercano a la invención:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2008054603	IL-17 Receptor A Antigen Binding Proteins	08/Mayo/2008
D2	Advanced Drug Delivery Reviews. Volume 58, Issues 5–6, 7 August 2006, Pages 686–706	Formulation and Delivery Issues for Monoclonal Antibody Therapeutics	07/Agosto/2006

2.2. Análisis de Nivel inventivo

El examinador llevó a cabo la siguiente comparación entre la invención como se define en la reivindicación 1 y las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica	Formulación farmacéutica (Pág. 138 Ln. 24 a 29)	Formulación (Pág. 688, Col. 2 y Pág. 697)
Buffer de ácido glutámico 10±0.2mM pH 4.2-5.2±0.1	Buffer ácido orgánico (Pág. 140 ln. 25) en un pH de 4.0 a 5.0 en una concentración de 2 a 20 mM (Pág. 144 Ln. 1 a 10)	Buffer Acetato de Sodio 10 mM (Pág. 697)
Anticuerpo que comprende: CDRH1 SEQ ID N.º:5, CDRH2 SEQ ID N.º:7 CDRH3 SEQ ID N.º:8 CDRL1 SEQ ID N.º:9 CDRL2 SEQ ID N.º:10 CDRL3 SEQ ID N.º:11 En una concentración de 140±5% mg/mL	Anticuerpo que comprende: Una cadena variable pesada con SEQ ID NO 14 y una cadena variable ligera con SEQ ID NO 40 idénticas a las SEQ ID NO 3 y 4 de la solicitud que contienen los CDRs de la reivindicación 1. En una concentración de 20 a 150 mg/mL (Pág. 145 Ln 3 a 8)	Anticuerpo monoclonal a 70 mg/ml (Pág. 697)
Prolina (p/v) 3±0.2	Prolina (Pág. 145 ln. 13 a 19)	No menciona
Polisorbato 20 0.01%±0.002	Polisorbato 20 en concentraciones de 0.002 a 0.02% (Pág. 145 ln 29 a 35)	Polisorbato 0.01 a 0.05%

Con base en lo anterior, el examinador expone los siguientes argumentos:

CASTELLANOS & CO LTDA**ABOGADOS**

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

- El documento D1 divulga una formulación farmacéutica (Pág. 138 Ln. 24 a 29) que comprende un buffer ácido orgánico (Pág. 140 Ln. 25) a un pH de 4.0 a 5.0 en una concentración de 2 a 20 mM (Pág. 144 Ln. 1 a 10) y un anticuerpo que comprende: una cadena variable pesada con SEQ ID NO 14 y una cadena variable ligera con SEQ ID NO 40 idénticas a las SEQ ID NO 3 y 4 de la solicitud que contienen los CDRs de la reivindicación 1, en una concentración de 20 a 150 mg/mL (Pág. 145 Ln 3 a 8). Dicha composición adicionalmente puede comprender prolina (Pág. 145 Ln. 13 a 19) y polisorbato 20 en concentraciones de 0.002 a 0.02% (Pág. 145 Ln 29 a 35). Donde dicha composición puede encontrarse en un vial, envase o kit (Pág. 153 Ln. 13 a 19)
- La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la formulación de la solicitud consiste en que en la solicitud se especifica que el buffer orgánico corresponde a ácido glutámico.
- No es posible establecer el efecto técnico asociado a la selección de ácido glutámico como buffer, puesto que es sabido para la persona normalmente versada en la materia que un buffer de pH 4.0 no puede ser obtenido a partir de ácido glutámico (que tiene pKa 2.1), sino de glutamato, que presenta un pKa de 3.93. Esto puede confirmarse en la descripción de la solicitud, en la cual se establece que los buffer fueron preparados con glutamato y no con ácido glutámico, y que los pHs fueron ajustados en todos los casos por encima de 4.5 (Tabla 1.0 y 1.1)
- El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *cómo modificar la formulación divulgada en el documento D1 para obtener un pH que estabilice la solución.*
- Ahora bien, teniendo en cuenta que el documento D1 divulga que los anticuerpos anti IL-17 con la estructura divulgada son preferiblemente formulados a pH 4.0, puesto que mejora su estabilidad, la persona normalmente versada en la materia buscaría moléculas alternativas con capacidad amortiguadora a pH 4.0 (como el glutamato). Adicionalmente el documento D2 divulga las técnicas y conocimientos que la persona normalmente versada en la materia aplica en la formulación de anticuerpos monoclonales, por lo cual no puede considerarse inventiva la solicitud por especificar excipientes alternativos a los divulgados en el documento que cumplen funciones conocidas. De manera que se considera que la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo.
- Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan características técnicas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
 Calle 94 A No. 7 A-09
 Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Del mismo modo, en relación con los argumentos presentados junto con la respuesta al oficio, el examinador expone:

- Se aclara a la solicitante que los ensayos de estabilidad proporcionados por la descripción muestran que las composiciones que comprenden ácido glutámico (E44GT) fueron menos estables a tres meses a 4°C y 25°C que las que comprenden ácido acético (A48GT) (Tabla 1.1, 1.4 y 1.5), y por tanto el argumento de la solicitante carece de validez.

3. **FUNDAMENTOS DEL RECURSO**

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución No. 33339 del 30 de junio de 2015:

3.1 **Violación del artículo 14 y el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina**

Según el artículo 14 de la Decisión 486:

*“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, **siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.**”*

[subrayado fuera del texto]

Según el artículo 18 de la Decisión 486:

*“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, **esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica**”*

[subrayado fuera del texto]

Con referencia al nivel inventivo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el Proceso 45-IP-2013, ha señalado lo siguiente:

“Este requisito, previsto por el artículo 18 de la Decisión 486, que exige que la invención tenga nivel inventivo, presupone que la misma represente un salto cualitativo en relación con la técnica existente y, además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, lo que no impide que se alcance la regla técnica propuesta utilizando procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, aunque tampoco debe constituir el resultado de derivaciones evidentes o elementales de lo ya existente para un experto medio en esa materia técnica”.

En relación con la presente invención, de manera general el examinador afirma lo siguiente:

- No es posible establecer el efecto técnico asociado a la selección de ácido glutámico como buffer, puesto que es sabido para la persona normalmente versada en la materia que un buffer de pH 4.0 no puede ser obtenido a partir de ácido glutámico (que tiene pKa 2.1), sino de glutamato, que presenta un pKa de 3.93.
- El documento D1 divulga que los anticuerpos anti IL-17 con la estructura divulgada son preferiblemente formulados a pH 4.0, puesto que mejora su estabilidad, por lo que la persona normalmente versada en la materia buscaría moléculas alternativas con capacidad amortiguadora a pH 4.0 (como el glutamato). Adicionalmente el documento D2 divulga las técnicas y conocimientos que la persona normalmente versada en la materia aplica en la formulación de anticuerpos monoclonales, por lo cual no puede considerarse inventiva la solicitud por especificar excipientes alternativos a los divulgados en el documento que cumplen funciones conocidas.

En primer lugar y de conformidad con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones, en el cual se ha modificado la reivindicación 1 a fin de ajustar la concentración de ácido glutámico y prolina. Dicha modificación se encuentra sustentada en las páginas 10-15 de la descripción.

Consecuentemente las modificaciones introducidas sobre el pliego reivindicatorio están debidamente soportadas y no constituyen una ampliación de la materia inicialmente solicitada.

Por otra parte, es relevante señalar que las reivindicaciones como se presentan en esta oportunidad fueron otorgadas por la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos y la Oficina

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

de Patentes de Australia mediante las patentes US 8.883.151 y AU2011205402, respectivamente. Junto con el presente documento se presenta copia de la primera página y de las reivindicaciones de cada una de estas patentes para mejor referencia.

Ahora bien, teniéndose en cuenta los documentos citados como arte previo D1 y D2, se señala que aunque D1 no enseñe una formulación que contenga ácido glutámico, no existe efecto sorprendente debido a la presencia de ácido glutámico en las formulaciones reivindicadas.

Sin embargo, contrario a lo afirmado por el examinador la presente invención **SÍ** posee un nivel inventivo significativo, debido a las ventajas inesperadas que presentan las formulaciones, es decir el conjunto total de componentes y proporciones que en cada caso hacen que dichas formulaciones posean ventajas inesperadas por sobre otras. Cabe destacar que dichas ventajas **NO** son el producto de solo un componente (como el ácido glutámico), sino de un conjunto de compuestos que interactúan entre sí bajo determinadas condiciones (como las establecidas en el pliego reivindicatorio) y los cuales logran dicho resultado.

La presente invención es una formulación específica que ha sido optimizada y adaptada para un anticuerpo específico con la cual se ha alcanzado tres objetivos críticos pero compensatorios:

- Alta concentración,
- Baja viscosidad y
- Estabilidad.

La persona del oficio normalmente versada en la materia sabe que en el campo técnico de la invención es altamente deseado alcanzar una formulación de alta concentración de anticuerpo en solución que tenga baja viscosidad, para estabilizar al anticuerpo. No obstante, es un hecho realmente difícil de lograr y de predecir. Claramente al alcanzarse este paso importante, se espera lograr tener ventajas en el proceso corriente abajo, como por ejemplo una simplificación de los procesos de manufactura, una mejor adaptación a los dispositivos de aplicación standard y un volumen de administración menor, resultando todo esto en una enorme ventaja para los pacientes.

El examinador se centró en la estabilidad del producto dejando de lado otros componentes importantes y **NO** divulgados en D1 ni en D2. Una persona versada en la materia no esperaría

que una formulación que posee una gran concentración de anticuerpo resultaría de las técnicas enseñadas en D1 o D2.

El examinador debe tener en cuenta que la formulación que se pretende proteger posee una alta concentración de anticuerpo, es estable y tiene una sorprendentemente baja viscosidad. De esta manera, estas características hacen únicas a dicha formulación. La conjunción de dichas características es muy difícil de conseguir y realmente la misma no es previsible.

Como evidencia de lo poco previsible que resulta conseguir algo así, en lo que respecta a viscosidad, Kamerzell describe en su trabajo dos anticuerpos monoclonales con secuencias que solo difieren en los CDR, no obstante consigue diferencias muy amplias con respecto al comportamiento de la solución (paginas 6113-6615).

La viscosidad es un factor importante cuando se desarrolla una forma inyectable ya que dicha característica juega un rol esencial en la administración y el dolor que sufre el paciente. Ninguno de los documentos (D1-D2) solo o por separado enseña o sugiere la formulación aquí desarrollada, correspondiente a una composición con las características antes mencionadas y la cual provee tal importancia en la clínica. Un experto en el área no hubiese dudado de la importancia de dicha invención en el momento que la misma fue presentada.

Por consiguiente, contrario a lo afirmado por el examinador:

- La presente solicitud sí provee un efecto técnico asociado, el cual es además inesperado en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2
- Los documentos D1 y D2, solos o en combinación, no enseñan o sugieren todas y cada una de las características técnicas de la formulación reivindicada

Adicionalmente, las patentes de Estados Unidos y Australia, como fueron mencionadas anteriormente, constituyen un antecedente de patentabilidad importante que se solicita atentamente tener en cuenta para el presente caso.

Así, es posible establecer que la presente solicitud es inventiva sobre el estado de la técnica, cumpliendo así con lo establecido en los Artículos 14 y 18 de la Decisión 486.

3.2 Conclusión

Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 y que en consecuencia, la misma debe ser revocada y en su lugar se debe otorgar la solicitud de patente para la invención **“FORMULACIÓN FARMACEÚTICA DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA DE UN BUFFER DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y UN ANTICUERPO ANTI IL-17”** a favor de **KIRIN-AMGEN, INC.**, por cumplir con los requisitos de patentabilidad.

4. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Fundamento el presente recurso en las siguientes normas:

- Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. PETICIÓN

Solicito a su despacho que con fundamento en los hechos y normas citadas:

1. Se revoque la resolución No. **33339** del 30 de junio de 2015 en cuanto a la negación del privilegio de patente de invención.
2. Que como consecuencia de la revocatoria, se otorgue el privilegio de patente a la invención titulada **“FORMULACIÓN FARMACEÚTICA DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA DE UN BUFFER DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y UN ANTICUERPO ANTI IL-17”**.

6. PRUEBAS

Solicito que se tengan como tales, los documentos contenidos en el Expediente No. **12 135074** de la referencia, en el que se presentó la solicitud de privilegio de patente para la invención titulada **“FORMULACIÓN FARMACEÚTICA DE UNA SOLUCIÓN ACUOSA DE UN BUFFER DE ÁCIDO GLUTÁMICO Y UN ANTICUERPO ANTI IL-17”** a favor de **KIRIN-AMGEN, INC.**

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Adicionalmente, solicito que se tengan en cuenta las copias de la primera página y las reivindicaciones de las patentes de Estados Unidos y Australia: **US 8.883.151** y **AU2011205402**, respectivamente.

7. NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE

KIRIN-AMGEN, INC.
One Amgen Center Drive,
Thousand Oaks,
California 91320,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

8. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones
- Formulario de modificación
- Recibo de pago por la modificación
- Copia de la primera página y reivindicaciones de la patente de Estados Unidos US 8.883.151
- Copia de la primera página y reivindicaciones de la patente de Australia AU2011205402

9. NOTIFICACIONES

Las recibiré en la Secretaría de su Despacho y en mi oficina en la **Calle 94 A No. 7 A-09**, teléfono 7560770.

Del Señor Superintendente,


Margarita Castellanos Abondano
T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura.
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
Calle 94 A No. 7 A-09
Teléfono: 7560770 - 7550158

Bogotá, D.C. **19 AGO. 2015**
MCA/jm 
P2546
MEMORIAL RECURSO REPOSICION

**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del solicitante

- ☐ Error Material ☒ Modificación a una solicitud
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

KIRIN-AMGEN, INC.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	One Amgen Center Drive	Thousand Oaks, California 91320
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

Tarjeta Profesional

Dirección del representante		Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
sic@castellanosyco.co	7 550158	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación.

4. Datos del trámite**Corrección:**Expediente No. 12 135074Aparece _____
_____Debe ser _____
_____**Modificación****Modificación al capítulo reivindicatorio**

Se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones sobre el cual se solicita atentamente realizar el análisis de patentabilidad.

**Modificación al capítulo descriptivo****Modificación al resumen****Modificación a los dibujos****Modificación al solicitante****5. Anexos**

Comprobante de pago No. **15-0085582** de Julio 31 de 2015, correspondiente a la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.



Nuevo capítulo reivindicatorio

6. FirmaMARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Nombre y Apellidos



Firma

39.779.654 de Bogotá - 70.819 C.S.J.

C.C.

T.P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0085582

Bogotá D.C., Julio 31 de 2015 - 16:21:07

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	673678386	31/07/2015	4.057.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135074- -00010-0000

Fecha: 2015-08-19 16:45:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 31 de 2015 - 16:21:33

REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON EL RECURSO DE REPOSICIÓN

1. Una formulación farmacéutica, que comprende una solución acuosa de un buffer de ácido glutámico y un anticuerpo que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende SEQ ID N.º:5, una CDR2 de cadena pesada que comprende SEQ ID N.º:7, una CDR3 de cadena pesada que comprende SEQ ID N.º:8, una CDR1 de cadena liviana que comprende SEQ ID N.º:9, una CDR2 de cadena liviana que comprende SEQ ID N.º:10, y una CDR3 de cadena liviana que comprende SEQ ID N.º:11, en donde dicho anticuerpo se une específicamente al receptor A de IL-17 humana, y en donde:

- a) dicho formulación comprende una concentración de ácido glutámico de $30 \pm 0,2$ mM;
- b) dicho formulación comprende un pH de $4,5-5,2 \pm 0,2$;
- c) dicha formulación además comprende $2-4 \pm 0.2\%$ prolina (p/v) y $0,01 \pm 0,002\%$ (p/v) de polisorbato 20;
- d) dicho anticuerpo se encuentra en una concentración de aproximadamente $140 \pm 5\%$ mg/ml; y
- e) dicho formulación tiene una viscosidad de 5 a 7 cP a 25°C.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada que comprende SEQ ID N.º:3 y una secuencia de dominio variable de cadena liviana que comprende SEQ ID N.º:4.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID N.º:1 y una secuencia de cadena liviana que comprende SEQ ID N.º:2, o en forma alternativa, una secuencia de cadena pesada que comprende SEQ ID N.º:12 y una secuencia de cadena liviana que comprende SEQ ID N.º:2.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que además comprende una osmolaridad de 275 a 325 osm.

5. Un envase farmacéutico, que comprende un recipiente y la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el recipiente es un vial, botella, jeringa precargada, o jeringa autoinyectora precargada.

6. Un kit, que comprende uno o más envases farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 5 e instrucciones en relación con el uso del mismo.



US008883151B2

(12) **United States Patent**
Liu et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,883,151 B2**
(45) **Date of Patent:** **Nov. 11, 2014**

(54) **IL-17 RECEPTOR ANTIBODY FORMULATION**

(75) Inventors: **Dingjiang Liu**, Oak Park, CA (US);
Holly Zhuohong Huang, Thousand Oaks, CA (US); **David Andrew Martin**, Seattle, WA (US); **Christopher Boyd Russell**, Bainbridge Island, WA (US); **David H. Salinger**, Seattle, WA (US); **Scott Walter Baumgartner**, Cardiff by the Sea, CA (US); **Christopher J. Endres**, Seattle, WA (US)

(73) Assignee: **Kirin-Amgen, Inc.**, Thousand Oaks, CA (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

2005/0013814	A1	1/2005	Mohler	
2006/0275306	A1	12/2006	Andya et al.	
2007/0134199	A1	6/2007	Frevet	
2008/0213282	A1 *	9/2008	Jacob et al.	424/158.1
2008/0219979	A1	9/2008	Tocker et al.	
2008/0220479	A1	9/2008	Tocker et al.	
2008/0221307	A1	9/2008	Tocker et al.	
2009/0074758	A1	3/2009	Tocker et al.	
2009/0130122	A1	5/2009	Mohler	
2009/0274703	A1	11/2009	Mohler	
2009/0291076	A1	11/2009	Morichika et al.	
2010/0028345	A1	2/2010	Tocker et al.	
2010/0278840	A1	11/2010	Mohler	
2010/0292442	A1	11/2010	Tocker et al.	
2011/0008841	A1	1/2011	Tocker et al.	
2011/0052600	A1	3/2011	Budelsky et al.	
2011/0081339	A1	4/2011	Tocker et al.	
2011/0166331	A1	7/2011	Tocker et al.	
2012/0251547	A1	10/2012	Tocker et al.	
2012/0308566	A1	12/2012	Martin et al.	
2013/0004969	A1	1/2013	Peschon et al.	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	1 977 763	A1	10/2008
WO	WO-01/24814	A1	4/2001
WO	WO-02/058717	A2	8/2002
WO	WO-03/072060	A2	9/2003
WO	WO-2005/016275	A2	2/2005
WO	WO-2005/063291	A1	7/2005
WO	WO-2007/019232	A2	2/2007
WO	WO-2007/037795	A2	4/2007
WO	WO-2007/053533	A2	5/2007
WO	WO-2007/092772	A2	8/2007
WO	WO-2008/054603	A2	5/2008
WO	WO-2008/079290	A2	7/2008
WO	WO-2008/084237	A2	7/2008
WO	WO-2008/156709	A1	12/2008
WO	WO-2009/006301	A1	1/2009
WO	WO-2009/026122	A1	2/2009
WO	WO-2009/136976	A2	11/2009
WO	WO-2011/046958	A1	4/2011

OTHER PUBLICATIONS

Anonymous, Study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of AMG 827 in subjects with psoriasis, <<<<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00975637>>>>, dated Sep. 10, 2009.

Daugherty et al., Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58(5-6): 686-706 (2006).

Fujino et al., Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease., *Gut*, 52: 65-70 (2003).

Gaffen, Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.*, 9(8): 556-68 (2009).

Kauffman et al., A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 123: 1037-44 (2004).

(Continued)

Primary Examiner — Dong Jiang

(74) Attorney, Agent, or Firm — Marshall, Gerstein & Borun LLP

(57) **ABSTRACT**

The present disclosure relates to AM-14 pharmaceutical formulations and therapeutic dosing regimens for the treatment of disease.

6 Claims, 10 Drawing Sheets

(21) Appl. No.: **13/521,999**

(22) PCT Filed: **Jan. 12, 2011**

(86) PCT No.: **PCT/US2011/020985**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: **Oct. 16, 2012**

(87) PCT Pub. No.: **WO2011/088120**

PCT Pub. Date: **Jul. 21, 2011**

(65) **Prior Publication Data**

US 2013/0022621 A1 Jan. 24, 2013

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/295,387, filed on Jan. 15, 2010, provisional application No. 61/422,059, filed on Dec. 10, 2010.

(51) **Int. Cl.**

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**

CPC **C07K 16/2866** (2013.01); **A61K 2039/505** (2013.01); **A61K 39/39591** (2013.01); **C07K 2317/565** (2013.01); **C07K 2316/96** (2013.01)
USPC **424/133.1**; **424/143.1**; **424/130.1**; **530/388.22**; **530/350**

(58) **Field of Classification Search**

None

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,171,586	B1	1/2001	Lam et al.
7,767,206	B2	8/2010	Tocker et al.
7,786,284	B2	8/2010	Tocker et al.
7,833,527	B2	11/2010	Tocker et al.
1,000,835	A1	1/2011	Peschon et al.
7,939,070	B2	5/2011	Tocker et al.

(12) STANDARD PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. **AU 2011205402 B2**

(54) Title
Antibody formulation and therapeutic regimens

(51) International Patent Classification(s)
C07K 16/28 (2006.01) **A61P 17/06** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) Application No: **2011205402** (22) Date of Filing: **2011.01.12**

(87) WIPO No: **WO11/088120**

(30) Priority Data

(31) Number	(32) Date	(33) Country
61/422,059	2010.12.10	US
61/295,387	2010.01.15	US

(43) Publication Date: **2011.07.21**

(44) Accepted Journal Date: **2015.02.05**

(71) Applicant(s)
Kirin-Amgen, Inc.

(72) Inventor(s)
Liu, Dingjiang;Huang, Holly Zhuohong;Martin, David Andrew;Russell, Christopher Boyd;Salinger, David H.;Baumgartner, Scott Walter;Endres, Christopher J.

(74) Agent / Attorney
Freehills Patent Attorneys, Level 43 101 Collins Street, Melbourne, VIC, 3000

(56) Related Art
D2 : WO 2008/054603 A2 (AMGEN INC.) 08 May 2008
D1 : ANONYMOUS: "Study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of AMG 827 in subjects with psoriasis"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00975637>

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

1. A pharmaceutical formulation comprising an aqueous solution of a glutamic acid buffer and an antibody comprising a heavy chain CDR1 comprising SEQ ID NO:5, a heavy chain CDR2 comprising SEQ ID NO:7, a heavy chain CDR3 comprising SEQ ID NO:8, a light chain CDR1 comprising SEQ ID NO:9, a light chain CDR2 comprising SEQ ID NO:10, and a light chain CDR3 comprising SEQ ID NO:11, wherein said antibody, or fragment thereof, specifically binds human IL-17 receptor A, and wherein:
 - a) said glutamic acid buffer comprises a glutamic acid concentration of 5-30 mM $\pm$ 0.2 mM;
 - b) said glutamic acid buffer comprises a pH of 4.5-5.2 $\pm$ 0.2;
 - c) said formulation further comprises 2-4% proline (w/v) and 0.005-0.02% (w/v) polysorbate 20; and
 - d) said antibody is at a concentration of 100 to 180 mg/ml.
2. The pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the antibody or fragment thereof comprises a heavy chain variable domain sequence comprising SEQ ID NO:3 and a light chain variable domain sequence comprising SEQ ID NO:4.
3. The pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the antibody comprises a heavy chain sequence comprising SEQ ID NO:1 and a light chain sequence comprising SEQ ID NO:2.
4. The pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the antibody comprises a heavy chain sequence comprising SEQ ID NO:12 and the light chain sequence comprising SEQ ID NO:2.
5. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 4, wherein the osmolarity is 275 to 325 osm.
6. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 5, wherein the viscosity is 5 to 7 cP at 25 degrees C.
7. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 6, wherein the glutamic acid buffer comprises a glutamic acid concentration of 30 $\pm$ 0.2 mM glutamic acid.
8. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 6, wherein the glutamic acid buffer comprises a glutamic acid concentration of 10 $\pm$ 0.2 mM glutamic acid.
9. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8, wherein the proline is at 2.4 $\pm$ 0.2% (w/v).

10. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8, wherein the proline is L-proline at $3 \pm 0.2\%$ (w/v).
11. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 10, wherein the polysorbate 20 is 0.006 to 0.014% (w/v).
12. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 10, wherein the polysorbate 20 is $0.01 \pm 0.002\%$ (w/v).
13. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 12, wherein the pH is 4.8 ± 0.2 .
14. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 13, wherein the antibody is at a concentration of 120 to 160mg/ml.
15. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 13, wherein the antibody is at a concentration of 100 to 150mg/ml.
16. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 13, wherein the antibody is at a concentration of 140mg/ml.
17. A pharmaceutical container comprising a vessel and the pharmaceutical formulation of any of claims 1 to 16, wherein the vessel is a vial, bottle, pre-filled syringe, or pre-filled autoinjector syringe.
18. A kit comprising one or more pharmaceutical containers of claim 17.
19. A method of treating psoriasis in a human patient in need thereof, comprising administering to the patient a 70 to 1,000 mg dose of an antibody formulated in a pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 16.
20. The method of claim 19, wherein the psoriasis is selected from the group consisting of:
 - a) plaque psoriasis;
 - b) moderate to severe plaque psoriasis;
 - c) chronic moderate to severe plaque psoriasis and said patients are candidates for systemic therapy or phototherapy; and
 - d) chronic moderate to severe plaque psoriasis and wherein said patients have failed to respond to, have a contraindication to, or are intolerant to other

systemic therapies including cyclosporin, methotrexate, and psoralen plus ultraviolet-A phototherapy.

21. A method of treating psoriatic arthritis in a human patient in need thereof, comprising administering to the patient a 70 to 1,000 mg dose of an antibody formulated in a pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 16.
22. A method of treating asthma in a human patient in need thereof, comprising administering to the patient a 70 to 1,000 mg dose of an antibody formulated in a pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 16.
23. A method of treating ankylosing spondylitis in a human patient in need thereof, comprising administering to the patient a 70 to 1,000 mg dose of an antibody formulated in a pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 16.
24. A method of treating multiple sclerosis in a human patient in need thereof, comprising administering to the patient a 70 to 1,000 mg dose of an antibody formulated in a pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 16.
25. The method of any one of claims 19 to 24, wherein the dose is single or divided.
26. The method of any one of claims 19 to 25, wherein the antibody is in a 70, 140, 210 or 280 mg dose.
27. The method of any one of claims 19 to 26, wherein said patient is administered a 70 to 280 mg dose of said antibody every one week, two weeks and/or every month.
28. The method of any one of claims 19 to 26, wherein a dose of 140 mg of said antibody is administered to patients weighing less than or approximately equal to 100kg, and wherein a dose of 210 mg of said antibody is administered to patients weighing greater than 100 kg.
29. The method of any one of claims 19 to 28, wherein the pharmaceutical formulation is administered subcutaneously, intradermally, intramuscularly, and/or intravenously.
30. Use of an antibody formulated in a pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 16 in the manufacture of a medicament for treating psoriasis in a human patient in need thereof.

31. Use of an antibody formulated in a pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 16 in the manufacture of a medicament for treating psoriatic arthritis, asthma, anklosing spondylitis or multiple sclerosis.
32. A pharmaceutical formulation of claim 1, substantially as hereinbefore described.
33. A pharmaceutical container of claim 17, substantially as hereinbefore described.
34. A kit of claim 18, substantially as hereinbefore described.
35. A method of any one of claims 19 or 21 to 24, substantially as hereinbefore described.
36. Use of claim 30 or 31, substantially as hereinbefore described.