



No. 12-132768- -00009-0000

Fecha: 2013-12-24 14:39:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 28

Señor Directores
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 449

Referencia Expediente No. 12-132768
Asunto Solicitud de patente para **FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINAS (IL-6R)**
Solicitante **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**
Opositores **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S**
TECNOQUÍMICAS S.A.

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, **Luz Clemencia de PÁEZ**, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC**, por el presente escrito doy respuesta a las oposiciones formuladas por el doctor José Luis REYES VILLAMIZAR, apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S. A.** y por el doctor Tito Noé PARRA MURILLO apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCOL COLOMBIANO S.A.S., LAFRANCOL S.A.S.** contra la solicitud de patente para la invención denominada **FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINAS (IL-6R)** que se tramita en el expediente de la referencia.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

Los oficios Nos. 11466 y 11447 que disponen el traslado de las oposiciones formuladas fueron notificados por fijación en lista el 9 de julio de 2013, por lo que el

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

término de las prórrogas solicitadas expira el 2 de enero de 2014; de manera que las oposiciones están siendo contestadas en término legal.

III. RESPUESTA A LA PETICIÓN

Me opongo a las peticiones de las sociedades **TECNOQUÍMICAS S. A.** y **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S., LAFRANCOL S.A.S.,** y en consecuencia solicito se declaren infundadas las oposiciones presentadas y se otorgue el privilegio de la patente solicitada para la invención denominada **FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINAS (IL-6R)** a favor de mi representada, la sociedad **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.,** tramitada bajo el expediente 12-132-768.

IV. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

- 4.1 La Decisión 486 en su artículo 34 establece que: "El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial".
- 4.2 Nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio donde:
 - 4.2.1 Las reivindicaciones 1, 6-11, 13, 14, 18, 19, 21-29, 32 y 33 han sido modificadas.
 - 4.2.2 Las reivindicaciones 2-5, 12, 15-17, y 20 han sido eliminadas.
 - 4.2.3 Se han adicionado dos nuevas reivindicaciones, las número 34 y 35.
 - 4.2.4 Se han reorganizado las reivindicaciones restantes.

- 4.3 El soporte para las modificaciones y las nuevas reivindicaciones puede encontrarse en la descripción en, por ejemplo, las siguientes ubicaciones en la solicitud internacional publicada (WO 2011/085158):
- 4.3.1 Reivindicación 1: p. 9, líneas 13 y 21, p. 10, líneas 3 y 8, p. 13, líneas 7-16, p. 15, línea 27, y el párrafo que une pp. 18 y 19;
 - 4.3.2 Reivindicaciones 7 a 11: Tabla 23 en la p. 28;
 - 4.3.3 Reivindicación 14: p. 7, línea 30;
 - 4.3.4 Reivindicación 32: p. 13, líneas 7-16, el párrafo que une pp. 18 y 19, y la Tabla 23 en la p. 28;
 - 4.3.5 Reivindicación 33: p. 13, líneas 7-16; y
 - 4.3.6 Reivindicaciones 34 y 35 – Tablas 27 y 28 en pp. 31 y 32.
 - 4.3.7 Aunque el Solicitante ha modificado las reivindicaciones, por favor tenga en cuenta que estas modificaciones no deben interpretarse como aquiescencia para cualquier posición tomada por los oponentes con respecto al alcance de las anteriores reivindicaciones pendientes de decisión. Al contrario, el Solicitante ha modificado las reivindicaciones para definir más específicamente la invención reivindicada.
- 4.4 De acuerdo a lo anterior, solicito gentilmente se acepte el nuevo capítulo reivindicatorio que nos permitimos presentar con este escrito, teniendo en cuenta que me encuentro dentro del tiempo indicado en la legislación vigente y que la materia a proteger se encuentra totalmente contenida en la solicitud inicial. En consecuencia, se cumplen todos los requisitos para que sea aceptada esta modificación.

V. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

Fundamentan los opositores sus peticiones, en los siguientes argumentos principales:

- 5.1 Refiere la oposición de la sociedad TECNOQUÍMICAS, lo siguiente
- 5.1.1 La solicitud de patente 12-132768 revela una formulación farmacéutica que no ha sido definida mediante sus componentes de forma precisa, por lo que la materia reclamada sugiere de manera general los anticuerpos ya conocidos en el estado del arte y formulaciones que son parte del estado de la técnica, tal como es el caso del Anticuerpo Tocilizumab, y afectan otras formulaciones que afectan otras formulaciones que contengan cualquier anticuerpo, incluyendo los ya existentes en el mercado.
- 5.1.2 La formulación de la reivindicación principal carece de novedad y nivel inventivo a la luz de los documentos US 7,582,598 y US 2003/190316
- 5.1.3 El documento US 7582298 (Stevens et al.), considerado el estado de la técnica más cercano, ya revelaba el papel de la interleuquina 6 y la existencia de anticuerpos que atacan este blanco (se citan los párrafos [003] y [004] del antecedente). Además, describe anticuerpos humanos que específicamente se unen a hIL-6R y divulga las secuencias correspondientes a la SEQ ID NO. 2, 10, 18, 26, 34, 42, 50 y 58 reclamados en la formulación de la solicitud en trámite en la reivindicación 5. Asimismo, el antecedente ya mencionaba la administración de las entidades terapéuticas descritas en portadores, excipientes y otros agentes normalmente incorporados en las formulaciones con el fin de mejorar la transferencia, la tolerancia y la entrega de los mismos en el organismo (se cita el párrafo [0061] del antecedente).
- 5.1.4 Los efectos que se indican en la solicitud en trámite como esenciales, únicamente han sido demostrados para un anticuerpo que comprende las secuencias 18 y 26, como se observa en los ejemplos 1-5, 7-8, de la misma. Estos anticuerpos no son el eje central de las reivindicaciones, sino modalidades

particulares de la misma, con lo que lo relacionado en la reivindicación 1 carece de soporte en la descripción.

- 5.1.5 No existen razones para que un técnico versado en la materia observe efectos sorprendentes provenientes de las características mencionadas. A pesar que la anterioridad citada desvirtúa de plano el nivel inventivo de la solicitud, la estabilización de una formulación con un anticuerpo que se une a hIL-6R y que presenta buenos resultados con sacarosa (ejemplo 4, párrafo 125) e histidina, también había sido descrita en el documento US 2003/190316 (Kakuta et al.) (Se cita el párrafo [132]).
- 5.1.6 Se cita el documento US2003/0113316 (Kaisheva et al.), donde se evidencia que la formulación de los anticuerpos IgG tales como hIL-6R con sacarosa e histidina u otro aminoácido son ampliamente conocidos. Kakuta et al. También reclama diferentes proporciones, concentraciones y formulaciones para el mismo anticuerpo (se citan las reivindicaciones del antecedente).
- 5.1.7 Se reitera que la formulación de la reivindicación 1 no revela ni los componentes ni las proporciones de los mismos dentro de la composición y por ende no muestra clara y concisamente la formulación que aporta el efecto técnico reclamado por el solicitante. Se observa que se está reclamando una combinación de tres componentes en cualquier proporción y dentro de los cuales únicamente se tiene la certeza de que el segundo componente es histidina, los elementos 1 y 3 de la composición no han sido definidos, al igual que sus proporciones.
- 5.1.8 La reivindicación 6 no presenta de manera clara y específica la concentración de anticuerpo humano pues revela que se encuentra en una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg/ml, rango que es muy amplio

y donde los comportamientos de los extremos son muy diferentes entre sí. Además, el término "aproximadamente" le resta claridad a la solicitud.

5.1.9 No existe evidencia técnica en la descripción de que todas las formulaciones presentan el efecto técnico que se reclama

5.1.10 Señala el opositor que varias reivindicaciones no revelan de forma concisa las concentraciones de tensioactivo, componentes, porcentajes viscosidades y por tanto no son claras ni concisas.

5.1.11 Indica también que "las reivindicaciones 21 a 23 no presentan características estructurales que ayuden a la invención, en consecuencia, no son susceptibles de patentabilidad". Además, que las reivindicaciones 24, 25 y 26 se refieren a un resultado a alcanzar y que la viscosidad no es una característica técnica estructural de la formulación

5.2 Refiere la oposición de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S. LAFRANCOL S.A.S. lo siguiente

5.2.1 Las composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina -6 humana (hIL-6R), el cual puede ser Tocilizumab y puede estar junto a un aminoácido, un azúcar y un tensioactivo no iónico, donde dichas formulaciones muestra un grado sustancial de estabilidad del anticuerpo después de una conservación durante varios meses, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica.

5.2.2 No se puede acceder a un beneficio patentario (sic) sobre composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Para

esto se cita el "Index Merck" donde aparece el principio activo Tocilizumab y los documentos WO 9219759 y US 5795965 que relacionan dicho principio activo también. Insiste en que es claro que no puede existir un beneficio patentario (sic) que reivindiquen formulaciones farmacéuticas y que comprenden moléculas plenamente identificadas y utilizadas.

5.2.3 Considera "imprescindible manifestar" el opositor que las formulaciones como las propuestas son totalmente conocidas y obvias, haciendo referencia a un escrito del Dr. Carlos Correa.

5.2.4 Indica el opositor que "la solicitud en comento pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones. En este sentido, la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia no se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficio patentarios".(sic)

5.2.5 También señala el opositor que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo

5.2.6 Por último cita los documentos US 7582298 Y US 2003/190316 que afectan la patentabilidad de la solicitud.

VI. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación me permito presentar a consideración de este Despacho, las razones que demuestran que las oposiciones deberán ser declaradas infundadas por carecer de fundamento fáctico y jurídico válido, ya que la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se conceda el privilegio solicitado.

6.1 Los opositores confunden y tergiversan los conceptos y la terminología propia del especialista en patentes

6.1.1 Por favor noten que, en un caso, se afirma que la presente solicitud carece de concisión porque la reivindicación 1 no revela ni los componentes ni las proporciones de los mismos dentro de la composición. Queremos reseñar que "concisión" de acuerdo a la lo relacionado por el diccionario de la Real Academia Española refiere "Brevedad y economía de medios en el modo de expresar un concepto con exactitud". Por lo mismo, el "INSTRUCTIVO PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD", emitido por la Superintendencia de industria y Comercio, indica que "El examinador debe evaluar el requisito de concisión tanto a cada reivindicación individual, como al conjunto de reivindicaciones. La finalidad de este requisito es evitar una excesiva complejidad para el examinador, a la hora de analizar las reivindicaciones, y evitar que terceros no puedan ver claramente cuál es el alcance de las reivindicaciones, por el excesivo número y complejidad de éstas. De esta manera, cuando el examinador observe que hay una repetición innecesaria de palabras o un número excesivo de reivindicaciones carentes de interés, debe hacer el requerimiento por falta de concisión" (página 44) (resaltado nuestro).

Por consiguiente, cuando el opositor refiere que existe falta de concisión porque la reivindicación 1 no revela ni los componentes ni las proporciones, se encuentra realizando una objeción que carece de fundamento fáctico.

6.1.2 Los opositores señalan que es necesario que dentro de las características técnicas estructurales se indiquen las proporciones de los componentes, pues de lo contrario las reivindicaciones no son claras. Al respecto nos apartamos totalmente de lo dicho por los opositores y señalamos que la jurisprudencia afirma todo lo contrario a lo señalado por ellos. Aún más, el Instructivo

señalado en líneas anteriores, emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, indica que cuando **"la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales"** (página 40). Por consiguiente, esta objeción también carece de sustento.

- 6.1.3 Indican los opositores que las combinaciones no pueden ser objeto de patente. También que "es claro que no puede existir un beneficio patentario (sic) que reivindiquen formulaciones farmacéuticas y que comprenden moléculas plenamente identificadas y utilizadas". Al respecto traemos lo dicho por el Tribunal Andino (i.e. Proceso 33-IP-2007) y repetido reiteradamente.

En relación con combinación o mezclas de elementos conocidos no puede llegarse a priori a una conclusión, ya que no se puede predicar instantáneamente falta de nivel inventivo de una o de otra, porque en ambos cabe analizar siempre el caso concreto.

Daniel R. Zuccherino, en su libro "PATENTES DE INVENCION", trata el tema y reconoce la complejidad en determinar un nuevo resultado:

"Se reconoce que hay invento cuando se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación deriva un resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas.

*Claro está que en la práctica, resulta a veces difícil determinar si existe un 'nuevo resultado', porque éste puede consistir incluso en un resultado mejor que el conocido (por ejemplo, la calidad sonora de un disco compacto con un disco de vinilo). **Si el aporte implica un***

adelanto y se ha hecho alguna contribución novedosa y útil, se considera que hay invento."

*De manera que la oficina de patentes respectiva, al realizar un análisis del nivel inventivo de agregaciones o de combinaciones o mezclas de elementos conocidos debe establecer si con el estado de la técnica al momento de la solicitud, dicho producto, así sea por combinación de elementos conocidos, no es obvio ni evidente para un técnico medio en la materia. **No resulta acorde con el espíritu de la normativa sobre patentes, que de un simple análisis consistente en que si el producto se genera de elementos conocidos, se concluya per se que no tiene nivel inventivo.***

Una combinación de elementos conocidos, dependiendo del caso particular, debe ser novedosa, con altura inventiva y susceptible de aplicación industrial, es decir, debe cumplir los tres requisitos que establece la norma comunitaria, sin que quepa necesariamente hacer dicho análisis en relación con cada componente cuando se trata de patentar este tipo de mezclas o combinaciones.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina sobre el tema, ha sostenido lo siguiente:

"La novedad no es un requisito que deban cumplir todos y cada uno de los componentes que conforman la invención, pudiendo incluso ser conocidos individualmente la totalidad de tales elementos, si combinados entre ellos dan lugar a un objeto o a un procedimiento desconocido anteriormente. En efecto, ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y

11

objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la «materia prima» para desarrollar un nuevo producto o procedimiento.

En este sentido, el invento constituye una derivación del estado de la técnica, pero, para calificar su carácter de patentable, es preciso determinar si dicha derivación no resulta evidente para una persona normalmente versada en la materia técnica. Surge, por consiguiente, un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.

(Proceso N° 21-IP-2000. Interpretación prejudicial de 27 de octubre de 2000, publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 631, de 10 de enero de 2001).

Resaltado nuestro

Queremos llamar la atención de la falta total de soporte de las objeciones hechas por LAFRANCOL S.A.S. La persona conocedora del arte de las patentes sabe que cualquier invención parte de herramientas conocidas y que el invento siempre es una derivación del estado del arte, pero para que sea invento se

debe examinar si es evidente dicha derivación. Sostiene el tribunal citando autores respetados que **ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la «materia prima» para desarrollar un nuevo producto o procedimiento.**

Queremos resaltar también lo dicho por el Tribunal, donde establece que **no resulta acorde con el espíritu de la normativa sobre patentes, que de un simple análisis consistente en que si el producto se genera de elementos conocidos, se concluya per se que no tiene nivel inventivo.**

Además, deja totalmente claro el Tribunal que una combinación puede ser perfectamente patentable si se cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

Por favor noten que es el mismo Tribunal Andino quién desvirtúa los argumentos esgrimidos por el solicitante.

En consecuencia, es claro que las objeciones planteadas por los opositores carecen de sustento real y se limitan a enunciar pensamientos ajenos a la práctica normal del arte de las patentes. Por tanto, es evidente que las objeciones planteadas no tienen fundamento válido.

6.2 Citan los opositores los documentos US 7,582,598, US 2003/190316 y US 2003/0113316 como documentos que afectan la patentabilidad de la solicitud.

6.2.1 Al respecto, primero queremos llamar la atención que los opositores se limitan a citar los documentos del informe de búsqueda y la opinión escrita de la fase internacional de la presente solicitud. Por favor noten que no hacen ningún

aporte nuevo al estudio del caso y se limitan a enunciar de manera imperfecta argumentos esgrimidos en el proceso de la presente solicitud. Tanto es así que en algunos apartes refieren la supuesta falta de novedad de la presente solicitud, cuando dicha novedad es reconocida por la Autoridad Internacional de Búsqueda.

6.2.2 Queremos insistir y llamar la atención acerca que **ninguna de las referencias citadas** enseña la combinación de un anticuerpo anti-hIL-6R que tenga las regiones variables reivindicadas y cada uno de los componentes de la formulación detallados en las reivindicaciones independientes de la presente solicitud. En consecuencia, la invención reivindicada actualmente es novedosa sobre el arte citado.

6.2.3 Se alega que la invención reivindicada carece de nivel inventivo en vista de las tres referencias citadas: US 7,582,298 para Stevens et al.; US 2003/0190316 para Kakuta et al.; y US 2003/0113316 para Kaisheva et al. (esta última referencia se cita sólo por Tecnoquímicas). El Solicitante niega este alegato y sostiene que las formulaciones reivindicadas actualmente producen efectos inesperados, por ejemplo, estabilización del anticuerpo anti-IL-6R reivindicado, que no habrían podido predecirse por una persona versada en la materia en vista del arte citado.

La invención reivindicada actualmente está dirigida a una formulación estable que comprende un anticuerpo humano anti-IL-6R que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:18 y una región variable de cadena liviana que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:26, histidina en una concentración desde 25 mM hasta 100 mM, arginina en una concentración desde 25 mM hasta 50 mM, sacarosa en una cantidad desde 3% p/v hasta 10% p/v y polisorbato en una cantidad desde 0.1% p/v hasta 0.2% p/v.

Stevens (US 7,582,298 Stevens et al.) discute anticuerpos anti-IL-6R, pero no proporciona información específica sobre una formulación estable de dichos anticuerpos.

Kakuta (US 2003/0190316 Kakuta et al.) discute la formulación de anticuerpos anti-IL-6R para controlar la agregación inducida por calor. Kakuta no discute ningún anticuerpo con las regiones variables reivindicadas actualmente. Además, cada una de las formulaciones ejemplares evaluadas en Kakuta no incluye más de 1 o 2 mg/ml de anticuerpo (ver, por ejemplo, el Ejemplo 2 en el párrafo 0116, el Ejemplo 5 en el párrafo 0127, y el Ejemplo 6 en el párrafo 0130), y ninguna de las formulaciones ejemplificadas comprende la combinación de excipientes detallados en las presentes reivindicaciones.

Kaisheva (US 2003/0113316 Kaisheva et al.) discute formulaciones estables liofilizadas de un anticuerpo anti-receptor IL-2 (ver resumen). Se evaluaron varias formulaciones para el anticuerpo anti-receptor IL-2, incluyendo diferentes combinaciones y concentraciones de histidina, polisorbato, serina, sacarosa y manitol. Solamente se ejemplifica una formulación de anticuerpo anti-receptor IL-2, y la formulación no comprende la combinación de componentes detallados en la invención reivindicada actualmente.

- 6.2.4 Queremos llamar la atención que la preparación de una formulación de anticuerpo estable no es predecible. Por favor noten que la literatura científica en el arte de la formulación de anticuerpos deja claro que la formulación de cualquier anticuerpo en particular requiere componentes de la formulación específicos para dar cuenta de las diferencias estructurales en las proteínas. Los siguientes son extractos de algunas referencias seleccionadas.

Las diferencias estructurales entre diferentes proteínas son tan significativas que la generalización de estrategias universales de estabilización no han sido exitosas. Muy a menudo, las proteínas tienen que evaluarse individualmente y estabilizarse en un modo de prueba y error.

Wang, Int. J. Pharmaceutics 185: 129-188 (1999) en la p. 130, segunda columna, último párrafo.

Uno de los retos para la comercialización exitosa de proteínas terapéuticas es mantener la seguridad y eficacia de la proteína durante el proceso de fabricación, almacenamiento y administración. Para alcanzar esto, la forma purificada del fármaco proteico es usualmente "formulada" con excipientes cuidadosamente seleccionados.

Patro et al., Biotech. Ann. Rev. 8:55-84 (2002), Resumen, subrayado propio.

A priori, se podría asumir que al encontrar una formulación estable para uno de estos fármacos proteicos, dicha formulación sería buena para la mayoría, si no para todos los anticuerpos similares. Si esto se confirma con la experiencia, no habría necesidad de una revisión como esta. En cambio, cada anticuerpo parece tener una personalidad única relacionada a sus requerimientos para estabilidad; un fenómeno derivado del hecho de que las pequeñas diferencias entre estos anticuerpos se centran en diferencias de aminoácidos expuestos en la superficie que estipulan especificidad antigénica. Por lo tanto, la superficie interfacial de cada fármaco de anticuerpos es única y por lo tanto requiere componentes de la formulación específicos para proporcionar la máxima estabilidad y retención de la actividad.

Daugherty et al., Advanced Drug Delivery Reviews 58, 686-706 (2006) en la p. 5, segunda columna, primer párrafo, subrayado propio.

El propósito principal de formular anticuerpos como agentes terapéuticos es controlar la tasa de degradación de anticuerpos para proporcionar una vida útil aceptable para envío y almacenamiento mundial. Esto puede hacerse escogiendo excipientes de la formulación adecuados y otras condiciones de la formulación. Cabe destacar que un excipiente de formulación que estabiliza un anticuerpo específico puede no ser apropiado para otro debido a las diferencias en su secuencia.

Wang et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 96(1):1-26 (2007) en la p. 14, segunda columna primer párrafo completo, subrayado propio.

Estos extractos muestran que alguien que busca concebir una formulación estable de un anticuerpo particular (por ejemplo, apropiado para uso clínico a gran escala) no puede confiar en descripciones de anterioridades de la formulación de otros anticuerpos o anticuerpos desconocidos para proporcionar orientación útil en la preparación de una formulación personalizada para la estabilidad de un anticuerpo anti-IL-6R con regiones variables específicamente definidas.

Además, la literatura científica indica que los únicos requerimientos para la estabilidad entre diferentes anticuerpos se derivan de las pequeñas diferencias entre estos anticuerpos que se centran en diferencias de aminoácidos expuestos en la superficie que estipulan la especificidad de antígeno. Ver Daugherty et al. supra en la p. 5, segunda columna, primer párrafo. Como se modifica, las reivindicaciones detallan anticuerpos anti-IL-6R cuyas regiones variables son específicamente definidas. Por lo tanto, cualquier anticuerpo definido por las presentes reivindicaciones no tendrá ninguna diferencia en aminoácidos expuestos en la superficie que estipulen la especificidad de antígeno. En consecuencia, el solicitante sostiene que la descripción y las formas de realización ejemplificadas proporcionan unas bases factuales de las cuales una persona versada en la materia puede razonablemente predecir que cualquier

anticuerpo anti-IL-6R abarcado por la invención reivindicada actualmente será estabilizado por la formulación reivindicada.

6.2.5 Queremos resaltar que una persona versada en la materia no se habría guiado por el arte a la invención reivindicada. La preparación de una formulación de anticuerpo líquido estable requiere seleccionar de un gran número de permutaciones de amortiguadores, surfactantes, modificadores de la tonicidad, y otros excipientes, al igual que rangos de concentración y rangos de pH simultáneamente para minimizar diferentes fenómenos degradantes mientras que al mismo tiempo el anticuerpo se mantiene en solución para la administración farmacéutica. El supuesto caso de obviedad asume efectivamente que el tipo de proceso empírico discutido y ejemplificado en la descripción y evidente desde los artículos de revisión citados anteriormente es innecesario. En cambio, el experto supuestamente hubiera sabido combinar varios componentes de la formulación de entre las diferentes referencias y por lo tanto llegar a una formulación estable para el anticuerpo anti-IL-6R reivindicado. Esta conclusión es insostenible por lo menos por las siguientes razones:

Los Solicitantes han desarrollado una formulación de novo con base en un análisis multiparamétrico en gran medida empírico de componentes y concentraciones de la formulación. Como se indicó por las discusiones en el arte, el efecto de cualquier componente de la formulación en particular en la estabilidad de un anticuerpo específico no se hubiera sabido de antemano. Además, no se puede concluir que un experto en la materia hubiera podido predecir razonablemente los componentes de la formulación adecuados, ab initio, en vista de la combinación de los efectos impredecibles de diferentes excipientes y el número virtualmente infinito de formulaciones de anticuerpo que pueden hacerse de los excipientes detallados en las referencias o, de otra manera, conocidos en el arte.

Aunque Kakuta discute la formulación de anticuerpos anti-IL-6R, no se discute un anticuerpo con las regiones variables reivindicadas, y las concentraciones analizadas de las formulaciones no exceden los 2 mg/ml. Se reconoce en el arte de la formulación del anticuerpo que la agregación es una manifestación común de inestabilidad, y que la agregación dependiente de la concentración es uno de los grandes retos para el desarrollo de formulaciones de alta concentración. Ver, Wang et al. (2007), supra, en la p. 8, segunda columna, último párrafo, y en la p.9, primera columna, segundo párrafo completo. Por lo tanto, aun cuando el experto hubiera buscado a Kakuta como guía para la formulación de un anticuerpo anti-IL-6R, como el que se reivindica, no se proporciona información sobre cómo se pueden superar los retos reconocidos en el arte de la agregación dependiente de la concentración. Notablemente, las concentraciones de anticuerpos detalladas en las reivindicaciones dependientes (y las reivindicaciones independientes 32 y 33) varían entre 2.5 hasta 100 veces la concentración más alta del anticuerpo ejemplificado en Kakuta. En ausencia de cualquier enseñanza, la preparación de formulaciones estables de alta concentración de anticuerpos anti-IL-6R no hubiera sido obvia para la persona versada en la materia en vista de la relación reconocida en el arte entre la concentración de anticuerpo y la tendencia de agregación.

Además, el arte citado proporciona listas extensas de varios excipientes para incluirlos en diferentes tipos de formulaciones. No se proporciona ninguna explicación sobre cómo la persona versada en la materia hubiera podido seleccionar los componentes específicos de la composición reivindicada a partir de la totalidad de enseñanzas de Kakuta, ni tampoco por qué la persona versada en la materia hubiera podido seleccionar los excipientes particulares para estabilización para preparar las composiciones reivindicadas. El arte, como un todo, está repleto de otros excipientes, y no se han propuesto bases para

recurrir a los excipientes específicos detallados en las formulaciones reivindicadas actualmente.

Una persona versada en la materia tampoco hubiera mirado a Kaisheva como guía para llegar a la invención reivindicada actualmente. En primer lugar, Kaisheva discute formulaciones liofilizadas en vez de las formulaciones líquidas de la invención reivindicada actualmente. En segundo lugar, el arte reconoce expresamente que diferentes anticuerpos requieren diferentes componentes de la formulación para estabilización. En consecuencia, la noción de que una persona versada en la materia pudiera llegar a una formulación estable para un anticuerpo particular mediante la combinación de componentes aparentemente elegidos al azar de diferentes composiciones y de entre diferentes referencias parece ser poco más que el resultado de un razonamiento en retrospectiva. Tal noción requiere la hipótesis inverosímil de que los presentes inventores tenían menos conocimientos que un experto en la materia, y que el proceso experimental multiparamétrico en gran parte empírico con el que se comprometieron para elaborar la formulación reivindicada era innecesario. En particular, la persona versada en la materia no hubiera asumido que las formulaciones propuesta por anticuerpos anti-receptor IL-2 (ejemplificados en Kaisheva) serían útiles para formular un anticuerpo anti-IL-6R en vista del hecho de saber que diferentes anticuerpos requieren diferentes formulaciones. Por lo tanto, no sería evidente para una persona versada en la materia cuál de los diferentes componentes de la formulación discutidos en Kaisheva pueden ser útiles en la formulación de un anticuerpo anti-IL-6R, y cuáles pueden tener efectos perjudiciales.

Ahora, sugerir que una persona versada en la materia hubiera (a) escogido las publicaciones citadas como punto de partida en vez de otras patentes o literatura científica para la descripción de los componentes de la formulación adecuados, o (b) seleccionado las composiciones reivindicadas actualmente de

la totalidad de las revelaciones de las referencias citadas es el resultado de la retrospectiva y no de ninguna enseñanza de las publicaciones citadas.

En vista de lo anterior, el Solicitante sostiene que una persona versada en la materia no se hubiera guiado por el arte citado a la invención reivindicada actualmente. Por lo tanto, la invención reivindicada actualmente comprende un nivel inventivo sobre el arte citado.

6.3 Por todo lo anterior, se concluye que:

6.3.1 Los antecedentes citados por los opositores fueron citados en la fase internacional de la presente solicitud.

6.3.2 Ninguna de las referencias citadas enseña la combinación de un anticuerpo anti-hIL-6R que tenga las regiones variables reivindicadas y cada uno de los componentes de la formulación detallados en las reivindicaciones independientes de la presente solicitud. En consecuencia, la invención reivindicada actualmente es novedosa sobre el arte citado.

6.3.3 La preparación de una formulación de anticuerpo estable no es predecible. Así lo demuestra la literatura disponible.

6.3.4 Una persona versada en la materia no hubiera escogido las publicaciones citadas como punto de partida en vez de otras patentes o literatura científica para la descripción de los componentes de la formulación adecuados

6.3.5 Una persona versada en la materia no hubiera seleccionado las composiciones reivindicadas actualmente de la totalidad de las revelaciones de las referencias

citadas. Esto solo se hubiera dado como resultado de un análisis en retrospectiva.

- 6.3.6 Una persona versada en la materia no se hubiera guiado por el arte citado a la invención reivindicada. Por lo tanto, la invención reivindicada actualmente comprende un nivel inventivo sobre el arte citado.

VII. PETICIONES

Por los anteriores hechos, solicito respetuosamente a este Despacho proceder a:

- 7.1 Declarar infundada la oposición presentada por la sociedad **TECNOQUÍMICAS S. A.**
- 7.2 Declarar infundada la oposición presentada por la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S., LAFRANCOL S.A.S.**
- 7.3 Conceder el privilegio de la patente solicitada para la invención denominada **FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINAS (IL-6R)** a favor de mi representada, la sociedad **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, que se tramita en el expediente de la referencia.

VII. PRUEBAS

Comendidamente solicito se tengan como pruebas en este asunto, todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente de la referencia.

VIII. ANEXOS

Se adjunta con el presente escrito los siguientes documentos:

- 8.1. Capítulo reivindicatorio modificado con un total de 26 reivindicaciones.
- 8.2. Formulario de modificaciones debidamente diligenciado.
- 8.3. Recibo de pago por el valor de la tasa legal fijada por la legislación vigente por concepto de modificaciones.

IX. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la carrera 4ª N° 72 - 35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Director,

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

T.P.A. 23.555

C.C. 35.456.344

COLO
COLO-16813-0841-010-0
COLO-16813-0264-002-5
COLO-16813-0264-003-3
RBL\SCT\ID-257609\WPC16813
No. M-2013-257609\RBL

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ 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 ☒

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

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 y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown 10591-6707 New York, Estados Unidos de América	Tarrytown
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ 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 apoderado:

Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
---	--	--------------------------------------

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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 o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 12.132.768

Aparece

Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 26 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**
- ☐ **Modificación al resumen.**
- ☐ **Modificación a los dibujos.**

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$125.000.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma

Luz Clemencia De Paez

Tarjeta Profesional 23.555

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica estable que comprende: (i) un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R), en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:26; (ii) histidina en una concentración desde 25 mM hasta 100 mM; (iii) arginina en una concentración desde 25 mM hasta 50 mM; (iv) sacarosa en una cantidad desde 3% hasta 10% p/v; y polisorbato en una cantidad desde 0.1% hasta 0.2% p/v
2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 en la que dicho anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R) se encuentra a una concentración de 5 a 200 mg/ml.
3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que la histidina se encuentra a una concentración de 25 mM.
4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la arginina se encuentra en una concentración de 50 mM.
5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la sacarosa se encuentra en una cantidad de 5% p/v.
6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el polisorbato se presenta en una concentración de 0.2% p/v.
7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en la que la formulación tiene un pH de 6.
8. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 25 a 200 mg/mL de dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R
9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende desde 50 mg/mL hasta 180 mg/mL del anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende 150 mg/mL de dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R.
11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende 175 mg/mL de dicho anticuerpo humano que se une de modo específico a hIL-6R.
12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que al menos 90% de la forma nativa de dicho anticuerpo se recupera después de nueve meses de almacenamiento a 5 °C, según se determina mediante una cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular.
13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 12, en la que al menos 95% de la forma nativa de dicho anticuerpo se recupera después de nueve meses de almacenamiento a 5 °C, según se determina mediante una cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular.
14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 13, en la que al menos 96% de la forma nativa de dicho anticuerpo se recupera después de nueve meses de almacenamiento a 5°C, según se determina mediante una cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular (SE-HPLC).
15. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la formulación muestra una viscosidad menor que aproximadamente 15 mPa.s.
16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la formulación muestra una viscosidad menor que aproximadamente 12 mPa.s.
17. La formulación farmacéutica de la reivindicación 16, en la que la formulación muestra una viscosidad menor que aproximadamente 9 mPa.s.
18. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, contenida en un vial de vidrio.
19. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, contenida en una jeringa.

20. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, contenida en un microinfusor.
21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en la que dicha jeringa comprende un émbolo revestido con fluorocarbono.
22. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en la que dicha jeringa es una jeringa con contenido bajo en tungsteno.
23. Una formulación farmacéutica estable que comprende: (i) 5 a 200 mg/mL de un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hl-6R), en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO:18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID NI:26; (ii) 25 mM de histidina; (iii) 5% p/v de sacarosa; 50 mM de arginina; y (iv) 0.2% p/v de polisorbato 20
24. Una formulación farmacéutica estable que comprende: (i) 175 mg/mL de un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana (hIL-6R), en la que dicho anticuerpo comprende una pareja de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y de cadena ligera (HCVR / LCVR) de SEQ ID NO:18/26; (ii) 25 mM de histidina; (iii) sacarosa al 5%; (iv) polisorbato 20 al 0,2%; y (v) 50 mM de arginina.
25. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24 contenida en una jeringa precargada de aguja apilada.
26. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24 o 25, en la que al menos 96% de forma nativa de dicho anticuerpo se recupera después de dos meses de almacenamiento a 5 °C, según se determina mediante la cromatografía líquida de alta resolución de exclusión molecular.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

v

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 130441

Bogotá D.C., Diciembre 17 de 2013 - 13:52:55

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201241902	17/12/2013	13.353.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-132768- -00009-0000

Fecha: 2013-12-24 14:39:39
Tra. 11 PATENTEYII
Act. 449 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 28

Coto: 16813-841010-0.

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

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

, Diciembre 17 de 2013 - 13:53:00