

RAD: 12-132768- -10

DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II

ACT: 519 PRESENTACION

FECHA: 2014-07-25 16:27:19

EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I

FOLIOS: 7

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto:	Radicación:	12-132768- -10
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	9131
	Folios:	7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/020457				
Fecha de Presentación Internacional	07/01/2011				

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

Descripción:	Radicado No. 12-132768-00000	08/Agosto/2012
Reivindicaciones:	Radicado No. 12-132768-00000	08/Agosto/2012
	Radicado No. 12-132768-00009	24/Diciembre/2013
Dibujos:	Radicado No. 12-132768-00000	08/Agosto/2012
Secuencias:	Radicado No. 12-132768-00000	08/Agosto/2012
Oposiciones:	Radicado No. 12-132768-00003	Tecnoquímicas S.A. 03/Abril/2013
	Radicado No. 12-132768-00004	Lafrancol S.A.S. 04/Abril/2013
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 12-132768-00009	24/Diciembre/2013
Prioridad:	US 61/293,227	08/Enero/2010
	US 12/986,223	07/Enero/2011

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

Expediente 12-132768- -10

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Para la presente solicitud se estudió el capítulo reivindicatorio completo (Radicado No. 12-132768-00009).

Título de la solicitud: “Formulaciones estabilizadas que contienen anticuerpos anti-receptor de interleuquina-6 (IL-6R)”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de anticuerpos con propiedades de estabilidad, concentración y viscosidad mejoradas, que permitan que la formulación pueda ser administrada de forma conveniente a los pacientes.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica estable que comprende: i) un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N° 18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N°26; ii) histidina en una concentración desde 25mM hasta 100mM; iii) arginina en una concentración desde 25nM hasta 50mM; iv) sacarosa en una cantidad desde 3% hasta 10%p/v; y polisorbato en una cantidad desde 0.1% hasta 0.2% p/v.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/08, A61K 31/485, A61K 39/395, A61K 9/00.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- El término “estable” del preámbulo de la reivindicación 1 no es apropiado pues corresponde a un resultado a alcanzar a partir de la característica técnica de la formulación mencionadas en la parte característica. Se sugiere tener en cuenta que el preámbulo debe indicar cuál es el objeto de la invención, y las características técnicas conocidas en el estado de la técnica.
- Los rangos de las concentraciones de histidina, arginina y sacarosa de la reivindicación 1 y el rango de la concentración del anticuerpo de la reivindicación 2 son muy amplios e imprecisos, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un rango concreto que tenga sustento en la descripción demostrando actividad o efecto.
- las características mencionadas en las reivindicaciones 3 - 6 no son adicionales, puesto que mencionan valores contemplados dentro de los rangos de la reivindicación independiente. Lo mismo ocurre con las reivindicaciones 8 – 11, 23 – 24. Se sugiere que sean eliminadas con el fin de evitar la redundancia o restringir la invención a estas realizaciones específicas.
- Las reivindicaciones 12 – 14 y 26 están redactadas en términos de un resultado a alcanzar, lo cual debe mencionarse en la descripción pero no en las reivindicaciones. Además, la estabilidad de un sistema de entrega farmacéutico es una ventaja de la formulación y en ningún caso se admite la definición y caracterización de un producto en términos de resultados que se pretenden alcanzar, mucho menos de las condiciones bajo las cuales se realizan estos ensayos de estabilidad como es el caso de la temperatura de almacenamiento o de la concentración de principio activo luego de 9 meses de haberse almacenado el producto. Adicionalmente no se puede pretender caracterizar una formulación por la técnica que se utiliza para cuantificar la cantidad de producto una vez se

somete a almacenamiento por un tiempo determinado. Se deben indicar las características de la formulación que permiten llegar a esos resultados.

- La viscosidad está dada por características químicas propias de la formulación. Se sugiere definir la formulación por las características técnicas que permiten que tenga dicha viscosidad (reivindicación 15 – 17).
- Una formulación no debe reclamarse por el recipiente que la contiene pues no es una característica técnica de la misma. Además, los elementos de la formulación ensayada que corresponden al modo de entrega de la formulación deben ser mencionados en la descripción pero no deben ser mencionados en las reivindicaciones pues no se constituyen como características técnicas de la formulación farmacéutica reclamada (reivindicación 18 – 22, 25). Asimismo, el diseño de envases como es el caso de las jeringas forma parte de un campo técnico diferente para el cual no existe sustento en la descripción.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque las formulaciones y el tipo de contenedor corresponden a campos técnicos diferentes. Por lo tanto, se refiere a 5 conceptos inventivos diferentes. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- Grupo I: Reivindicaciones 1-17, 23 – 24 y 26. Formulación farmacéutica para el anticuerpo IL-6R.
- Grupo II: Reivindicación 18. Envase tipo vial de vidrio.
- Grupo III: Reivindicaciones 19, 21 y 22. Envase tipo jeringa.
- Grupo IV: Reivindicación 20. Envase tipo microinfusor.
- Grupo V: Reivindicación 25. Envase tipo jeringa de aguja apilada.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar un solo concepto común inventivo que tenga completo sustento en la memoria descriptiva.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

6. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Tecnoquímicas S.A.

1. Argumenta la oposición que la solicitud carece de claridad y concisión puesto que no se revelan las características técnicas de la formulación reclamada en la reivindicación 1, pues se refiere de manera general a un anticuerpo y a un carbohidrato, sin que estos estén definidos técnicamente. Por lo tanto, dado el espectro amplio de cobertura de la formulación, sugiere anticuerpos ya existentes en el estado de la técnica como es el caso del anticuerpo Tocilizumab, el cual se une al receptor de IL-6 humana.
2. Dice el opositor que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo a la luz de los documentos US7582298 y US2003190316.

Argumentaciones de Lafrancol

1. Afirma el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprende moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente en el sector químico-farmacéutico como es el principio activo Tocilizumab.
2. Dice el opositor que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo frente al documento US758298, publicado el 1 de septiembre de 2009 y el documento US2003/190316.

Respuestas del Solicitante

En respuesta a las oposiciones presentadas, la solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio que incluye modificaciones que no amplían la materia contenida en la solicitud inicial y con el cual, según afirma la solicitante, se ha definido más específicamente la invención reivindicada.

Objeta la solicitante que las oposiciones se refieren a falta de novedad de la presente solicitud, empleando los mismos documentos empleados por la Autoridad Internacional de Búsqueda, con los cuales dicha novedad había sido reconocida.

El solicitante sostiene que la preparación de una formulación como la reclamada en la presente solicitud se ha desarrollado a partir de un análisis multiparamétrico en gran medida empírico de componentes y concentraciones de la formulación. Por lo cual, no se puede concluir que un experto en la materia hubiera podido predecir razonablemente los componentes de la formulación adecuados a partir de los excipientes detallados en los documentos trasladados por las oposiciones. Por lo tanto, la invención reivindicada comprende nivel inventivo frente al arte citado.

Respuesta del Examinador Técnico

Respecto a la falta de claridad manifestada por la sociedad opositora Tecnoquímicas S.A., se han hecho algunas recomendaciones en el presente examen, pues todavía subsisten problemas de falta de claridad y concisión de las reivindicaciones. Por otra parte, debido a las modificaciones presentadas en la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio, se aclara que la presente solicitud no pretende obtener patente para el principio activo Tocilizumab.

Frente a la objeción interpuesta en las dos oposiciones sobre la falta de nivel inventivo a la luz del documento US758298, se aclara que es pertinente puesto que dicho documento da a conocer la estructura del principio activo de la formulación reclamada. Por otra parte, el presente Despacho encontró un documento más apropiado para sustentar la falta de nivel inventivo que el documento US2003/190316, trasladado por las dos sociedades opositoras, por lo tanto, este último documento no se tendrá en cuenta en el presente examen.

En consecuencia, el documento US758298 desvirtúa el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerará dentro del examen de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: enero 8 de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 20040197324	"High concentration antibody and protein formulations"	07/Octubre/2004
D2	US 7582298	"High affinity antibodies to human IL-6 receptor"	01/Septiembre/2009

El documento D1¹ divulga formulaciones de anticuerpos y proteínas altamente concentradas con viscosidad reducida y alta estabilidad, para tratar trastornos tratables con el anticuerpo o proteína formulados (Resumen).

El documento D2² por su parte, divulga un anticuerpo de unión a antígeno específico para el receptor de interleuquina-6 (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

1 <http://www.google.com/patents/US20040197324>

2 <http://www.google.com.ar/patents/US7582298>

La reivindicación 1 consiste en una formulación farmacéutica estable que comprende: i) un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N° 18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N°26; ii) histidina en una concentración desde 25mM hasta 100mM; iii) arginina en una concentración desde 25nM hasta 50mM; iv) sacarosa en una cantidad desde 3% hasta 10%p/v; y polisorbato en una cantidad desde 0.1% hasta 0.2% p/v.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica estable que comprende:	Una formulación farmacéutica estable (reiv. 1) que comprende	Una formulación farmacéutica (Col. 9) que comprende
i) un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N° 18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N°26;	Un anticuerpo a una concentración entre 100 a 260 mg/ml. (reiv. 1)	Un anticuerpo humano que se une al receptor de interleuquina-6 que comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID N°19, y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID N°27 (listado de secuencias, reiv. 3 – 4))
ii) histidina en una concentración desde 25mM hasta 100mM;	Histidina en una concentración de 10 a 100mM (reiv. 1)	No menciona
iii) arginina en una concentración desde 25nM hasta 50mM;	Arginina en una cantidad de 50 a 200mM (reiv. 1)	No menciona
iv) sacarosa en una cantidad desde 3% hasta 10%p/v; y polisorbato en una cantidad desde 0.1% hasta 0.2% p/v.	Sacarosa 20 – 350mM y polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1% (reiv. 1)	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano pues da a conocer una formulación farmacéutica estable con alta concentración de anticuerpo y baja viscosidad. Dicha formulación farmacéutica comprende Un anticuerpo a una concentración entre 100 a 260 mg/ml, histidina en una concentración de 10 a 100mM, arginina en una cantidad de 50 a 200mM, y polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1% (reivindicación 1). Dentro de las realizaciones divulgadas, la formulación puede comprender también un carbohidrato como sacarosa en una concentración de 20-350mM (Párr. [013]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación divulgada en el documento D1 consiste en que el anticuerpo de la presente solicitud es un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N° 18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N°26.

El efecto es que se consigue una formulación estable para el anticuerpo IL-6R.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación farmacéutica estable conocida en el documento D1 para conseguir una formulación farmacéutica estable que comprenda un anticuerpo humano que se une específicamente a IL-6R”.

Sin embargo, el anticuerpo anti-IL-6R que comprende una región variable de cadena pesada y ligera como el reclamado en la presente solicitud ya había sido revelado con anterioridad por el documento D2. Dicho documento da a conocer las secuencias SEQ ID N°19 y 27, las cuales tienen un porcentaje de identidad del 100% con las reclamadas para el anticuerpo de la presente solicitud:

Sequence 19 from patent US 7582298

Sequence ID: [gb|ACW43263.1](#) Length: 116 Number of Matches: 1

[▶ See 9 more title\(s\)](#)

Range 1: 1 to 116 GenPept Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
240 bits(612)	5e-81	Compositional matrix adjust.	116/116(100%)	116/116(100%)	0/116(0%)
Query 1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGY				60
Sbjct 1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGY				60
Query 61	ADSVKGRFTISRDNNAENSLFLQMNGLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMTVSS				116
Sbjct 61	ADSVKGRFTISRDNNAENSLFLQMNGLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMTVSS				116

Sequence 27 from patent US 7582298

Sequence ID: [gb|ACW43267.1](#) Length: 107 Number of Matches: 1

[▶ See 4 more title\(s\)](#)

Range 1: 1 to 107 GenPept Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
216 bits(551)	5e-72	Compositional matrix adjust.	107/107(100%)	107/107(100%)	0/107(0%)
Query 1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLESGVPS				60
Sbjct 1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLESGVPS				60
Query 61	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYCQQANSFPYTFGQGTKEIK			107	
Sbjct 61	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYCQQANSFPYTFGQGTKEIK			107	

En consecuencia, para una persona medianamente versada en la materia, interesada en obtener formulaciones farmacéuticas estables contra el receptor de la interleuquina-6, habría resultado previsible la selección de un anticuerpo anti-IL-6R como el conocido en el documento D2, para incorporarlo dentro de la formulación farmacéutica estable sugerida en el documento D1. Más aún cuando los componentes y concentraciones de la formulación son sugeridos en el documento D1 y cuando se constituye como una tarea rutinaria para la persona del campo técnico, y es del conocimiento del conjunto la selección de una opción de formulación dentro de las sugeridas y conocidas en el campo, como está sustentado en el documento D1. Por lo cual, la solución propuesta se considera obvia y sin altura inventiva.

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones independientes 2 – 26 no mencionan características adicionales, por lo cual tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

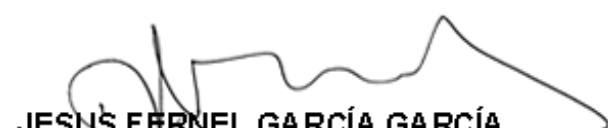
Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 20040197324	1 – 26	Nivel inventivo
D2	US 7582298	1 – 26	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-07-29

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Sandra Carolina Crespo