

EN EL EXPEDIENTE DE LA SOLICITUD DE PATENTE P030103906 (AR 045710 A1) SE PRESENTA UN LLAMADO DE ATENCIÓN

Señor Presidente del  
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial  
**Dr. Mario Roberto Aramburu**

S / D

-----, vengo a presentar un **llamado de atención** contra la procedencia de la solicitud de patente **P030103906 (AR 045710 A1)**, "*Uso de inhibidores de TNF $\alpha$  y composiciones farmacéuticas que los comprenden para el tratamiento a dosis bajas*", presentada por **Abbott Biotechnology Ltd.**, publicada en el Boletín de Patentes N° 319 de ese Instituto del 09 de Noviembre de 2005.

#### **Fundamento de esta presentación**

De conformidad con el Art. 28, último párrafo de la ley 24.481 y modif. (t.o Dec. 260/96) "cualquier persona" puede formular observaciones fundadas respecto de una solicitud de patente publicada.

-----, viene a fundar las razones por las cuales se considera que la supuesta invención arriba mencionada no debería ser objeto de protección en los

términos de la legislación vigente en materia de patentes por carecer de los requisitos de novedad y altura inventiva.

La presente solicitud **AR 045710 A1** intenta proteger un método de tratamiento que comprende el uso de un inhibidor de TNF $\alpha$  donde la altura inventiva es la supuesta posibilidad de administrar dicho inhibidor en dosis bajas, donde se define como dosis baja a una dosis sustancialmente menor a la empleada comúnmente, mas específicamente 0,01 - 2,0 mg/kg. Entre los inhibidores de TNF $\alpha$  se selecciona D2E7, Etanercept y Remicade (marca comercial de Infliximab) y la patología a tratar con esta dosis es la artritis reumatoidea.

Lo primero que debe tener en cuenta el Sr. Examinador es que, el Art. 6 inc. e de la Ley 24.481 no se considera invenciones a "los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales". **Por consiguiente, el Sr. Examinador deberá rechazar las reivindicaciones 1 a 31 por no ser patentables.**

Más allá de eso y continuando con nuestra argumentación, si se analizan trabajos como el de Larry W. MORELAND, and col., *Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein*; N Engl J Med.; 1997; 337(3):141-147, que se adjunta, se puede observar que ya en 1997 se usaban inhibidores de TNF en dosis de 0.25 mg/m<sup>2</sup>; 2 mg/m<sup>2</sup> y 16 mg/m<sup>2</sup>.

Estas dosis en unidades de metro cuadrado pueden convertirse fácilmente a Kg teniendo en cuenta un factor de conversión, conocido en la industria, que es de 37, ya que un humano adulto de 60 kg tiene una superficie corporal de 1,62 m<sup>2</sup> (ver

Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, CDER, July 2005). Teniendo esto en cuenta, en 1997 ya se habían empleado dosis en humanos (tomando personas de 60 Kg) que equivalían a 0,00675; 0,054 y 0.432 mg/kg.

Otro trabajo utilizó dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> que equivalen a 0,162 g/kg en sujetos de 60 kg; el mismo fue publicado en 1997 y ya habla de las ventajas de bajar las dosis. Ver Tom van der Poll, and col.; *Effect of a Recombinant Dimeric Tumor Necrosis Factor Receptor on Inflammatory Responses to Intravenous Endotoxin in Normal Humans*; Blood, Vol. 89 No. 10 (May 15), 1997: pp. 3727-3734 (se adjunta copia).

También con anterioridad, en 1996, ya se habían hecho estudios en sujetos humanos, buscando a niveles similares de 1, 5, 10, and 20 mg/m<sup>2</sup>, la dosis mas efectiva y mejor tolerada, ver el trabajo que se adjunta; Trehu E.G; *Phase I trial of interleukin 2 in combination with the soluble tumor necrosis factor receptor p75 IgG chimera*, [Clinical Cancer Res.](#), 1996 Aug; 2(8):1341-51.

Del mismo modo, hay un artículo publicado en 1999 que trabajaba en dosis bajas de 1 mg/kg, el mismo se adjunta (Peter Charles, and col; *Regulation of Cytokines, Cytokine Inhibitors, and Acute-Phase Proteins Following Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Rheumatoid Arthritis*, The Journal of Immunology, 1999, 163: 1521-1528).

Otro trabajo, publicado antes de la fecha de prioridad de esta solicitud, realizó un desarrollo para ajustar la dosis

bajándolas hasta niveles de 0,25 mg/kg; y así llega a la conclusión de que pueden bajarse más. Ver la cita que se adjunta de [A. A. den Broeder](#), and col; *Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti TNF  $\alpha$* , [Rheumatology \(Oxford\)](#), 2002 Jun; 41(6):638-642.

Otra publicación más que se adjunta A. A. den Broeder, and col.; *Long term anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation*, Ann Rheum Dis, 2002 April; 61(4): 311-318.; empleó dosis de 0,25 mg/kg.

Es importante aclarar que todas las referencias anteriores muestran lograr en dosis bajas respuesta terapéutica, **por ende si bien esta solicitud no cumple con los criterios de patentabilidad requeridos en la Argentina, tampoco tiene novedad ni altura inventiva.**

Por último, también queremos destacar que los inhibidores de TNF $\alpha$  mencionados en esta supuesta invención, Infliximab, Etanercept y D2E7 (hoy conocido como Adalimumab) son ensayados en los artículos antes mencionados y estaban revelados al momento de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

**Por consiguiente, y de acuerdo con las argumentaciones arriba expuestas, entendemos que el Señor Examinador debería rechazar la patentabilidad del objeto de la reivindicación 1 y de todas y cada una de las reivindicaciones secundarias que se incluyen en la solicitud P030103906 (AR 045710 A1).**

Que en consecuencia, venimos a presentar un **LLAMADO DE ATENCIÓN** en la presente solicitud, a efectos de proveer elementos adicionales para coadyuvar a una más completa evaluación, por parte del Examinador a cargo del examen de fondo, en la presente solicitud de patente.