



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 37645 A3** (51) Cl. internationale : **A61K 39/395**

(43) Date de publication :
31.07.2017

(21) N° Dépôt :
37645

(22) Date de Dépôt :
31.05.2013

(30) Données de Priorité :
31.05.2012 US 61/653,478

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2013/043516 31.05.2013

(71) Demandeur(s) :
**REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., 777 Old Saw Mill River Road Tarrytown,
NY 10591 (SA)**

(72) Inventeur(s) :
WALSH, Scott ; DIX, Daniel

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

(54) Titre : **FORMULATIONS STABILISÉES CONTENANT DES ANTICORPS ANTI-DLL4**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des formulations pharmaceutiques comprenant un anticorps qui se lie spécifiquement à un ligand humain delta-like 4 (DII4). Lesdites formulations peuvent contenir, outre un anticorps anti-DII4, un tampon de phosphate, un co-solvant organique, un disaccharide, et un sel. Les formulations pharmaceutiques selon la présente invention présentent un degré substantiel de stabilité d'anticorps après stockage pendant plusieurs mois et après avoir été soumises à une contrainte thermique et à d'autres contraintes physiques.



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37645	Date de dépôt : 31/05/2013 Date d'entrée en phase nationale : 11/12/2014 Date de priorité: 31/05/2012
Déposant : REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.	
Intitulé de l'invention : FORMULATIONS STABILISÉES CONTENANT DES ANTICORPS ANTI-DLL4	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: TELLAA REDOUANE	Date d'établissement du rapport : 09/05/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales		
<i>Cadre 1 : base du présent rapport</i>		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 1 - 69 • <u>Revendications</u> 40 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB: A61K39/395		
CPC: A61K39/39533; A61K39/39591		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	WO2008076379; REGENERON PHARMA [US]; 26/06/2008.	1 - 40
A	ANN L. DAUGHERTY et al ; FORMULATION AND DELIVERY ISSUES FOR MONOCLONAL ANTIBODY THERAPEUTICS ; 07/08/2006.	1 - 40
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs</p> <p>-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté.</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

Le FluroTec utilisé dans la revendication 40 est un nom de marque, il doit être identifié comme tel et ne peut pas être utilisé pour définir la portée d'une revendication.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 40	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1 - 40	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 40	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2008076379.

D2 : FORMULATION AND DELIVERY ISSUES FOR MONOCLONAL ANTIBODY THERAPEUTICS.

1. Nouveauté (N) :

La présente demande concerne une formulation stable d'anticorps anti-DLL4. Les domaines variables des chaînes lourdes et légères sont décrits dans l'art antérieur.

La séquence SEQ ID NO: 1 est identique à 100% sur 123 positions dans un chevauchement commun avec la SEQ ID NO : 901 de D1.

La séquence SEQ ID NO: 5 est identique à 100% sur 107 positions dans un chevauchement commun avec la SEQ ID NO: 903 de D1.

En outre, aucun document de l'art antérieur ne décrit une composition pharmaceutique telle que décrite dans la revendication 1.

Par conséquent l'objet des revendications 1-40 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de la revendication 1 de la présente demande, il a pour objet un anticorps humain isolé ou un fragment d'un anticorps humain qui se lie spécifiquement au ligand Delta-4 humain (hDll4) et bloque la liaison au récepteur Notch.

La revendication 1 diffère de D1 en ce qu'elle a pour objet une composition pharmaceutique comprenant un anticorps fonctionnellement ou structurellement défini et un tampon à un pH 6.0 ± 0.5 , un co-solvant organique et des stabilisateurs thermiques.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de formulation alternative d'anti-DLL4 stable.

La solution proposée par la présente demande est évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes :

Le comportement en ce qui concerne la stabilité ou la viscosité dans certaine formulation de protéine ou anticorps spécifique est connue pour varier en fonction de la structure et les séquences de chaque protéine ou anticorps, D2 par exemple (page 107) divulgue que "chaque anticorps semble avoir un comportement unique liée à ses exigences en matière de stabilité, un phénomène dû au fait que les petites différences entre ces anticorps se concentrent sur les différences d'acides aminés exposés à la surface et qui déterminent une spécificité antigénique". De ce fait, l'effet technique montré pour les anticorps spécifiques REGN421 ou Enoticumab dans la présente demande ne peut pas être extrapolé à d'autres anticorps partiellement définis.

Les revendications 1-12 concernent une formulation pharmaceutique comprenant un anticorps partiellement défini, fonctionnellement ou structurellement et un tampon à un pH 6.0 ± 0.5 , un co-solvant organique et des stabilisateurs thermiques. Les revendications dépendantes donnent plusieurs degrés de limitation à la formulation, la plus restreinte (revendication 12) correspond au tampon et aux excipients qui, dans l'exemple 7 l'anticorps REGN421 a été décrit comme étant stable. Comme aucune des revendications 1-12 n'est limitée à l'anticorps REGN421 spécifique et que les variations dans les régions Fc sont connus pour influencer la stabilité. Le problème n'a pas été résolu sur l'ensemble de la portée revendiquée, la fourniture de toute formulation aléatoire ne nécessite pas d'effort inventif, d'où l'objet des revendications 1-12 n'est pas inventif.

Dans les revendications dépendantes 13-30, la formulation est en outre définie par des paramètres de stabilité souhaitables. La demande ne parvient pas à montrer que les anticorps se liant à DLL4, à l'exception des REGN421, peuvent répondre à ces critères de stabilité souhaitables. Dans ce contexte, les critères de stabilité ne décrivent pas le résultat à atteindre et les revendications ne précisent pas les éléments nécessaires pour parvenir à ce résultat (séquence complète de l'anticorps et les concentrations de tous les composants). Ainsi que l'effet technique n'a été indiquée que pour un anticorps spécifique, d'où l'objet des revendications 13-30 n'est pas inventif. Comme l'objet des revendications 31 et 32 ne se limite pas à l'anticorps REGN421 spécifiques, les formulations revendiquées n'impliquent pas une activité inventive pour les mêmes raisons que celles indiquées ci-dessus. Comme il est de pratique courante de fournir des anticorps thérapeutiques dans divers récipients et comme le bouchon de la revendication 40 est disponible dans le commerce l'objet des revendications 33-40 n'est pas inventif.

Par conséquent l'objet des revendications 1 - 40 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.