

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-145155- -00008-0000

Fecha: 2013-08-26 15:29:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Follos: 25

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: Expediente No. 09 145155

Solicitud de Patente de invención para: **“COMPOSICION VACUNAL QUE COMPRENDE UN CONJUGADO QUIMICO ENTRE EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE (hrEGF) Y LA PROTEINA RECOMBINANTE P64k”**

Solicitante: **CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR**

RECURSO DE REPOSICION

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pié de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente acudo a su Despacho con el fin de interponer **RECURSO DE REPOSICIÓN** (art. 50 C.C.A.) para que se revoque en su totalidad la resolución No. **40540** de 5 de Julio de 2013, notificada por edicto desfijado el 16 de Agosto de 2013.

1. LA RESOLUCION No. 40540

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. 40540 por la cual se niega la patente que fue solicitada el día 18 de diciembre de 2009, para el invento denominado: **“COMPOSICION VACUNAL QUE COMPRENDE UN CONJUGADO QUIMICO ENTRE EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE (hrEGF) Y LA PROTEINA RECOMBINANTE P64k”**, y radicada bajo el expediente N°09 145155.

2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 40540

La Resolución 40540 establece en su artículo cuarto que no se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado el día 20 de diciembre de 2012, junto a la respuesta al requerimiento de fondo, puesto que la reivindicación 1 se refiere a un "adyuvante oleoso", el cual no es

mencionado en la descripción ni en las reivindicaciones iniciales, constituyendo esto una ampliación de la materia reclamada. Nótese que se encuentra sustentado únicamente cuando el adyuvante es hidróxido de aluminio o Montanide®. Por lo tanto, ese Despacho concluye que el pliego reivindicatorio modificado no cumple con las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486 por lo que la decisión sobre la patentabilidad se formula frente al capítulo reivindicatorio original, radicado bajo el N° 09-145155-00000-0000 del 16 de diciembre de 2009.

Basándose en el contenido de las reivindicaciones iniciales, la Resolución 40540 niega la presente solicitud mencionando los siguientes argumentos:

- Las reivindicaciones 20 a 23 son reivindicaciones de uso y por tanto, no son patentables.
- Las reivindicaciones 1 a 19, no cumplen con el requisito de nivel inventivo teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:
 - El problema planteado es proporcional vacunas para el tratamiento de cáncer basadas en el factor de crecimiento epidermal (EGF), que sean químicamente homogéneas, con pureza definida, inmunogenicidad potenciada, actividad clínica incrementada y que permitan disminuir el número de inmunizaciones requeridas para alcanzar la acción terapéutica.
 - Para resolver dicho problema la solicitud en estudio provee una composición vacunal cuyo principio activo comprende un conjugado proteico hrEGF-rP64k caracterizado porque cada molécula de la proteína rP64k tiene enlazada dos moléculas de hrEGF.
 - La determinación del estado de la técnica permitió ubicar dos documentos, el primero de ellos, Gónzales G. Et Al. Annals of Oncology, Vol 9, N°4, páginas 431 -435, titulado "A novel cancer vaccine composed of human-recombinant epidermal growth factor linked to a carrier protein report of a pilot clinical trial (En adelante documento D1), y la solicitud de patente WO0245747 (En adelante documento D2).
 - El documento D1 divulga una vacuna para el tratamiento del cáncer que tiene por principio activo un conjugado proteico hrEGF-rP64k e hidróxido de aluminio como adyuvante, mientras D2 se refiere a una vacuna cuyo principio activo es un conjugado de EGF con la proteína p64k de *Neisseria meningitidis* y el adyuvante es alúmina o Montanide ISA 51.
 - La diferencia entre la presente invención y D1 o D2 es que el ingrediente activo es un conjugado donde rP64K está unida a dos moléculas de hrEGF.

- El efecto técnico logrado con la molécula de la invención, que tiene una proteína rP64K unida a dos moléculas de hrEGF es la obtención de un título de anticuerpos anti-EGF de 1:56421.
- Sin embargo, este valor no representa un efecto inesperado, pues D2 había reportado que luego de la vacunación de pacientes con el conjugado hrEGF-rP64k se consiguieron repuestas de anticuerpos anti-EGF entre 1:8000 a 1:400.000, dependiendo del esquema de vacunación. Adicionalmente, hace parte del conocimiento de la persona normalmente versada en la materia que la conjugación entre EGF y rP64K se puede realizar mediante dos moléculas de EGF por una de rP64K.
- En vista de la información anterior, el examinador afirma que la reivindicación 1 es obvia y por ende, las reivindicaciones 1 a 10 y 17 a 19 carecen de nivel inventivo.
- La reivindicación 11 tampoco es inventiva pues la diferencia entre el procedimiento que en ella se reclama y D1 es que consiste en que se utiliza una membrana de ultrafiltración. El efecto que se logra mediante el uso de dicha membrana es la purificación del conjugado, la remoción de los conjugados biológicamente inactivos y otras impurezas químicas.
- Según el solicitante el efecto de la disminución del contenido del antígeno autólogo es el incremento de la respuesta inmune. Sin embargo, en D2 se divulga que luego de la vacunación de pacientes con el conjugado hrEGF-rP64k se consiguieron respuestas de anticuerpos anti-EGF con títulos entre 1:8000 y 1:400.000 dependiendo del esquema de vacunación. Por lo tanto, no hay evidencia de que se haya logrado algún efecto técnico inesperado por la utilización de la membrana de ultrafiltración y se considera que el procedimiento corresponde a una alternativa obvia para la purificación del conjugado. Por lo cual, la materia reclamada en la reivindicación 11 no tienen nivel inventivo.
- Además, dado que las reivindicaciones 12 a 16 no mencionan características adicionales, estas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.
- En relación con los argumentos del solicitante, la Resolución 40540 manifiesta “en referencia al argumento del solicitante, según el cual el producto de la solicitud tiene propiedades mejoradas en cuanto a calidad y eficacia, porque se logra un preparado más homogéneo quedando sólo una pequeña fracción de contaminantes, se aclara que las características del proceso son independientes de las del producto. Por lo tanto, **no es posible conceder beneficio de patente a un producto ya conocido por el hecho de utilizar un procedimiento diferente para su obtención.**” El subrayado es nuestro.

- El solicitante también afirma que la composición brinda la posibilidad de inyectar a un paciente con baja cantidad de proteína total por dosis, manteniendo la misma cantidad del principio activo debido a que las especies contaminantes son reducidas en masa a través del proceso de purificación, para la obtención de la composición. Frente a tal argumento, es importante resaltar que en la descripción de la presente solicitud se encuentra que, con la administración de dosis de 0,6 mg de proteínas por sitio de inmunización se logra un título de anticuerpos de 1:56421, mientras que en el documento D2 utilizando una dosis menor correspondiente a 5µg de EGF, que se encuentra conjugado con la proteína transportadora P64, se alcanza un título de anticuerpos de 1:400.000, es decir que la composición de la solicitud no presenta ningún efecto sorprendente frente a la composición divulgada en el estado de la técnica.
- Finalmente, la Resolución 40540 establece “Por otra parte, es necesario mencionar que la solicitante no atendió la solicitud de definir la composición del adyuvante Montanide®, que corresponde a una marca registrada y por lo tanto, su composición puede cambiar aunque conserve el mismo nombre.

3. **FUNDAMENTOS DEL RECURSO**

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución N° 40540 del 5 de julio de 2013:

3.1 **Violación de los artículos 30 y 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:**

Según el artículo 30 de la Decisión 486:

*“Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar **enteramente sustentadas por la descripción.**”*

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486:

*“Artículo 34.- 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.**”*

En primer lugar se desea llamar la atención sobre la equivocación de ese Despacho al afirmar: *"Por otra parte, es necesario mencionar que la solicitante no atendió la solicitud de definir la composición del adyuvante Montanide®, que corresponde a una marca registrada y por lo tanto, su composición puede cambiar aunque conserve el mismo nombre."*, pues mi representada, haciendo caso al requerimiento manifestado en el oficio N°16720, reemplazó en el pliego reivindicatorio la marca del adyuvante Montanide® por un adyuvante oleoso, basándose en la definición que el fabricante hace de dicho producto, cuando establece que *"MONTANIDE ISA es un rango de **adyuvantes oleoso** listos para ser usado."*, como consta en la página de web de SEPPIC, de cuyo contenido adjuntamos una copia, presentada junto con este memorial como ANEXO 1.

Ahora bien, en la Resolución N° 40540 se afirma que no se acepta el capítulo reivindicatorio presentado el 20 de diciembre de 2012 porque amplía el alcance de la solicitud pues la reivindicación 1 se refiere a un "adyuvante oleoso", el cual no es mencionado en la descripción ni en las reivindicaciones iniciales, constituyendo esto una ampliación de la materia reclamada no permitida por el artículo 34 de la Decisión 486, y concluye diciendo **"Nótese que se encuentra sustento únicamente cuando el adyuvante es hidróxido de aluminio o Montanide®."**

Como se expuso anteriormente, el producto comercializado bajo la marca Montanide ® no es otra cosa que un adyuvante oleoso. Siendo así, el remplazo de la marca "Montanide" por "un adyuvante oleoso" es perfectamente aceptable, aun cuando en la descripción no se indica que el adyuvante puede ser un "adyuvante oleoso", pues es claro que el producto "Montanide" es un "adyuvante oleoso" y es esta clase de adyuvantes la que se emplean en la invención y permite que la invención funcione. En su momento y siendo esta una solicitud que inició el trámite como solicitud internacional PCT, mi representada quiso ser más precisa y proporcionar la marca del adyuvante oleoso que emplea, pero dado que en nuestro país no es posible incluir en las reivindicaciones esta información, mi representada se ha acogido a las disposiciones de la Superintendencia de Industria y Comercio y ha modificado la solicitud para eliminar dicha marca y en su lugar indicar los componentes del producto que se comercializa con ella.

No obstante, con el ánimo de facilitar la concesión, mi representada presenta nuevo capítulo reivindicatorio donde se presentan las mismas 5 reivindicaciones radicadas el día 20 de diciembre de 2012, y se modifica la reivindicación 1 para aclarar que **el adyuvante oleoso está compuesto por aceite mineral y monooleato de manosa como surfactante**, esto con el fin de ser más específico en la **definición del producto Montanide**, que como bien lo indicó el examinador **si tiene sustento como adyuvante en la descripción**.

Así las cosas, basándonos en el hecho que el capítulo reivindicatorio radicado el día 20 de diciembre de 2012 no constituye una ampliación sino el cumplimiento de la solicitud realizada por el señor examinador, pues siguiendo sus indicaciones se reemplazó la marca Montanide por la definición suministrada por su fabricante y considerando que una vez más mi representada ha realizado su mejor esfuerzo por restringir el alcance de su invención y definir el contenido del producto Montanide, que según su productor es una mezcla de aceite mineral y monooleato de manosa. Adicionalmente, se presentan nuevas páginas 2 y 5 de la descripción donde se ha aclarado que Montanide, es un adyuvante oleoso constituido por una mezcla de aceite mineral y monooleato de manosa. Así las cosas, se solicita a ese despacho aceptar el nuevo pliego de reivindicaciones pues su contenido está absolutamente soportado en la descripción, como le exige el artículo 30 de la Decisión 486 y al no ser una ampliación, cumple con lo establecido en el artículo 34 de la misma Decisión.

Adicionalmente, se solicita que la objeción relativa a la no respuesta de la objeción realizada sobre la marca Montanide, pues tanto en la respuesta al examen de fondo notificado en virtud del artículo 45 de la Decisión 485, como en esta oportunidad, mi representada ha respondido el requerimiento de ese Despacho, reemplazando la marca Montanide por la composición del producto que se comercializa bajo dicha marca. Como se argumentó anteriormente, esta modificación de ninguna manera constituye una ampliación y su inclusión facilita la comprensión del alcance de la reivindicación, al tiempo que se acoge a los lineamientos de la *Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad* de esta Oficina, que establece en su inciso 2.6.5.6: *"El examinador considerará que las marcas registradas, o nombres comerciales definen productos, o procesos que pueden cambiar con el paso del tiempo, aunque conserven el mismo nombre. Por ello su uso en una reivindicación, no está permitido ya que dificultan la comprensión del alcance de la reivindicación."*

Así las cosas, analizando las cinco (5) reivindicaciones que conforman el capítulo reivindicatorio adjunto a este memorial se observa que de dicho capítulo se han eliminado las reivindicaciones 20 a 23, por lo que la discusión sobre su patentabilidad no resulta pertinente.

Ahora bien, con relación al nivel inventivo de las nuevas reivindicaciones 1 a 5 deseamos poner de presente lo siguiente:

3.2 Violación del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

“Artículo 18.- 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”

De conformidad con el anterior artículo, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Mi representada desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador en relación con la falta de nivel inventivo de la presente solicitud por las razones que expone a continuación:

La Resolución N°40540 basa la negación en que la diferencia entre la presente invención y D1 o D2 es que el ingrediente activo es un conjugado donde rP64K está unida a dos moléculas de hrEGF. El efecto técnico logrado con la molécula de la invención, es la obtención de un título de anticuerpos anti-EGF de 1:56421. Sin embargo, este valor no representa un efecto inesperado, pues D2 había reportado que luego de la vacunación con el conjugado hrEGF-rP64k se consiguieron repuestas de anticuerpos anti-EGF entre 1:8000 a 1:400.000, dependiendo del esquema de vacunación.

Ahora bien, como se mencionó en la respuesta al oficio 16720, el proceso de producción de la vacuna descrita en los documentos D1 y D2 no incluyen la filtración mediante membranas de diafiltración/ultrafiltración, lo que optimiza la preparación vacunal y permite obtener un producto en el que prácticamente se eliminan todas las especies contaminantes y en consecuencia, proporciona una mayor inmunogenicidad.

A fin de demostrar que los efectos logrados con este producto donde rP64K está unida a dos moléculas de hrEGF y ha sido purificado con membranas de diafiltración/ultrafiltración se identificaron los especies moleculares presentes en las composiciones de la presente solicitud y en las composiciones vacunales empleadas en D1 y D2 que son la misma, la diferencia entre ellas es que en D2 dicha composición está en combinación con el anticuerpo hR3, que no está incluido en la composición de la presente solicitud. Para ello se generaron 3 lotes de ambas vacunas y se muestrearon por HPLC. Para realizar el ensayo se fijaron los siguientes parámetros:

Columna: TosoHaas TSKgel G3000 SWXL (7.8mm x 30cm, tamaño de particular 5 µm).

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Tiempo de corrida: 20 min

Detección UV: 226 nm

Temperatura: 25 °C.

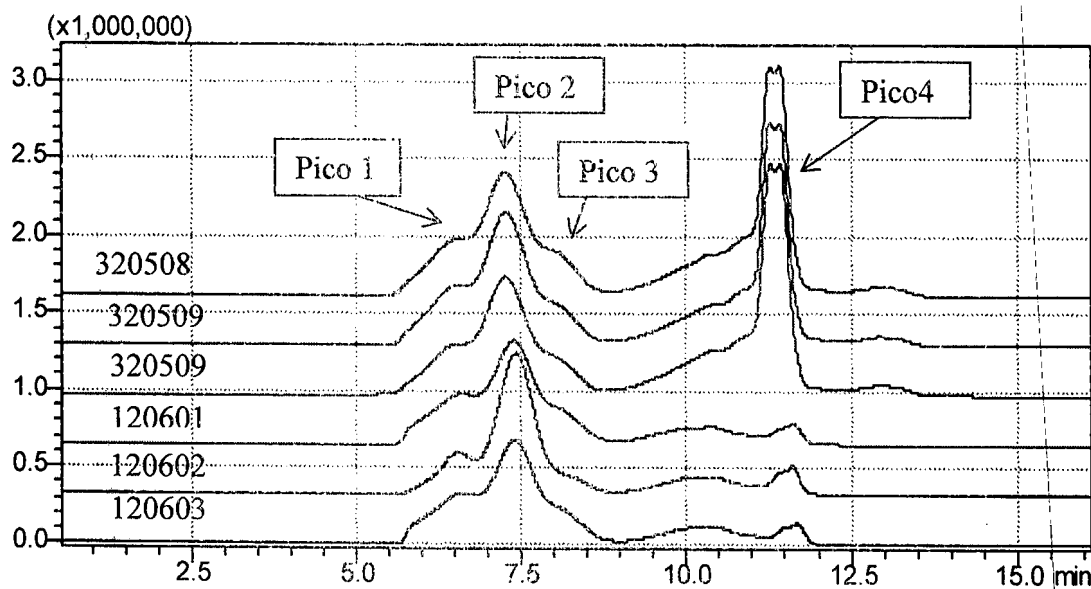
Equipo: Shimadzu HPLC LC2010CHT.

Muestras: 100 µL de muestra sin procesamiento previo es inyectada usando un inyector automático.

Los lotes 320508, 320509 y 320510 pertenecen a la composición vacunal de González, tal como se describe en D2 y los lotes 120601, 120602 y 120603 pertenecen a la composición vacunal de la presente solicitud.

La Figura 1 muestra el perfil cromatográfico de ambas vacunas.

Figura 1. Perfil cromatográfico de ambas vacunas.



La principal diferencia entre ambas vacunas está en el pico 4, correspondiente al EGF libre, el cual es muy pequeño en la composición vacunal de la presente solicitud en comparación con los altos picos observados en el caso de la vacuna de D2.

Este resultado se refleja en el área bajo la curva de los picos correspondientes a los conjugados EGF-P64k (picos 1, 2 y 3) que se muestran en la Tabla 1. Como se puede observar el porcentaje del conjugado EGF-P64k en los tres lotes analizados es casi dos veces el valor de la vacuna dializada (vacuna de González).

Tabla 1. Porciento del conjugado EGF-P64k en ambas composiciones vacunales.

Vacuna dializada (Gonzalez)		Vacuna ultrafiltrada	
Lote	% conjugado EGF y P64k (Picos 1,2 y 3)	Lote	% conjugado EGF y P64k (Picos 1,2 y 3)

320508	50,64	121201	92,48
320509	50,64	121202	94,54
320510	42,86	121203	96,42

La cantidad de contaminantes medidos por HPLC en ambas composiciones vacunales también es diferente. En las tablas siguientes se muestran la cantidad de cada uno de los componentes de los lotes en términos de área bajo la curva. En las tablas se subraya el porcentaje del conjugado hrEGF-P64k en cada lote, los otros componentes son EGF libre o polímeros de EGF de diferente talla. Como se puede observar los lotes de **la vacuna ultrafiltrada tienen una menor cantidad de contaminantes.**

Tabla 3. Lote 121201

ID	Área%
1	<u>92.4839</u>
2	7.5161

Tabla 4. Lote 121202

ID	Área%
1	<u>94.5463</u>
2	5.4537

Tabla 5. Lote 121203

ID	Área%
1	<u>96.4274</u>
2	3.5726

Tabla 6. Lote 320601

ID	Área%
1	<u>50.6498</u>
2	17.6449
3	2.6288
4	9.4606
5	9.7131
6	1.1396
7	8.7633

Tabla 7. Lote 320602

ID	Área%
1	<u>50.6439</u>
2	17.7745
3	2.8007
4	8.8047
5	9.7888
6	1.1928
7	8.9946

Tabla 8. Lote 320605

ID	Área%
1	<u>42.8645</u>
2	14.0861
3	2.8007
4	39.1358
5	3.9136

En el caso de la vacuna de la presente invención, el producto ultrafiltrado es así enriquecido en la fracción cromatográfica donde se concentra la actividad biológica del producto, lo anterior

asegura que incluso con una concentración total de proteína más baja, vamos a tener un resultado medido en actividad biológica equivalente al producto dializado (vacuna de González).

Ambos productos también son diferentes en su contenido de glutaraldehído. La Figura 7 de la presente solicitud ilustra que la composición vacunal A (obtenida cuando se aplica el método de ultrafiltración) posee un contenido de **glutaraldehído casi similar al estándar con 0µg/mL**, mientras que la composición vacunal B (obtenida usando el método de purificación por diálisis de González) tiene un contenido superior de glutaraldehído comparado con la composición vacunal A (presente solicitud).

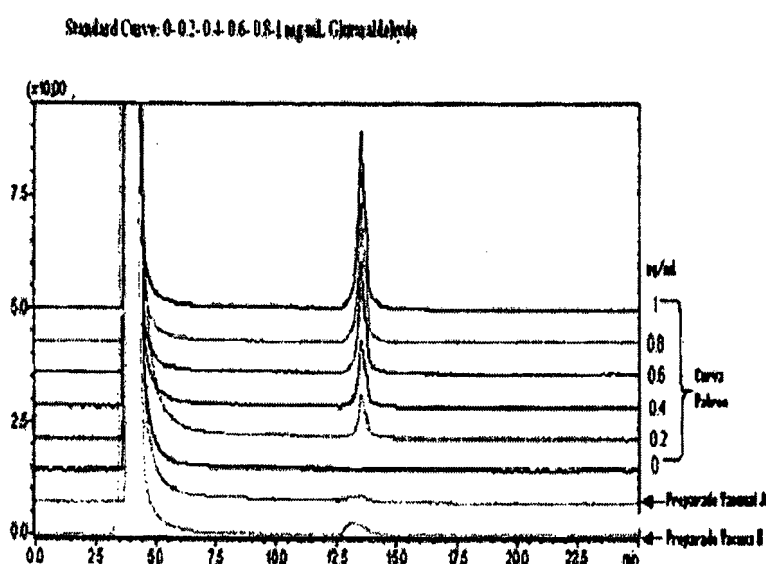


Figura 7

Como el examinador podrá reconocer, los resultados anteriores permiten establecer que si existe un efecto inesperado y que no era derivable ni de D1 ni de D2, pues con una concentración total de proteína más baja, se obtiene resultados cuya actividad biológica equivalente al producto dializado (vacuna de González). Esto garantiza que la composición de la presente invención brinde la posibilidad de inyectar a un paciente con baja cantidad de proteína total por dosis manteniendo la misma cantidad del principio activo debido a que las especies contaminantes (EGF libre y conjugados oligoméricos de EGF) son reducidos en masa a través del proceso de purificación para la obtención de la composición. Lo anterior permite disminuir el número de inmunizaciones para su acción terapéutica, lo cual, como se planteó desde un inicio en la solicitud y se indicó en el memorial de respuesta a la acción oficial 16720, era el problema que buscaba resolver la presente solicitud.

Ninguno de los beneficios anteriores podrían haberse obtenido si no se hubiese generado una composición vacunal como la que se define en la reivindicación 1 y en especial, como la que se desarrolla mediante el procedimiento de las reivindicaciones 2 a 5.

Así entonces, es claro que a partir de los documentos citados D1y D2 no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la materia de invención acá reivindicada. Por lo tanto, la objeción formulada por falta de nivel inventivo se debe tener por superada.

3.3 Concesión de la solicitud foránea

Aunque compartimos la opinión de su Despacho, en cuanto a que la concesión de una solicitud de patente en otros países, equivalente a la solicitud Colombiana, no obliga a su Despacho a otorgar el privilegio de patente para la misma invención, sí constituye un antecedente favorable para el estudio de patentabilidad que respetuosamente solicitamos tener en cuenta.

Por lo tanto, informamos a su Despacho que la presente invención ha sido otorgada por la Oficina Europea (No. 2184072 con fecha de concesión de: 14/12/2011), la Oficina de Singapur (157808 otorgada el 31/07/2012), Oficina de la República Serbia (No. 52196 con fecha de concesión de: 31/10/2012), Oficina China (No. CN101790383 con fecha de concesión de: 29/05/2013) y por la Oficina Australiana (otorgada el 28/05/2012).

3.4 Conclusión

Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación del artículo 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 **“COMPOSICION VACUNAL QUE COMPRENDE UN CONJUGADO QUIMICO ENTRE EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE (hrEGF) Y LA PROTEINA RECOMBINANTE P64k a favor de CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR** por cumplir con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento el presente recurso en las siguientes normas:

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

4. PETICIÓN

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

1. Se revoque la resolución No. **40540** del 5 de julio de 2013 en cuanto a la negación del privilegio de patente de invención.
2. Que como consecuencia de la revocación, se otorgue el privilegio de patente a la invención titulada **"COMPOSICION VACUNAL QUE COMPRENDE UN CONJUGADO QUIMICO ENTRE EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE (hrEGF) Y LA PROTEINA RECOMBINANTE P64k"**

6. PRUEBAS

Solicito que se tengan como tales, los documentos contenidos en el Expediente No. **09 145155** de la referencia, en el que se presentó la solicitud de privilegio de patente para la invención titulada **"COMPOSICION VACUNAL QUE COMPRENDE UN CONJUGADO QUIMICO ENTRE EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE (hrEGF) Y LA PROTEINA RECOMBINANTE P64k"** a nombre de la sociedad **CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR**.

7. NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE

CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR

Calle 216 Esq. 15, Atabey, Playa

12100, Ciudad de La Habana - CUBA

8. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio
- Páginas 2 y 5 de la Descripción de la solicitud.
- Formulario de modificaciones
- Recibo por concepto de modificaciones
- Catálogos y página WEB de SEPPIC, empresa productora de MONTANIDE ®

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,

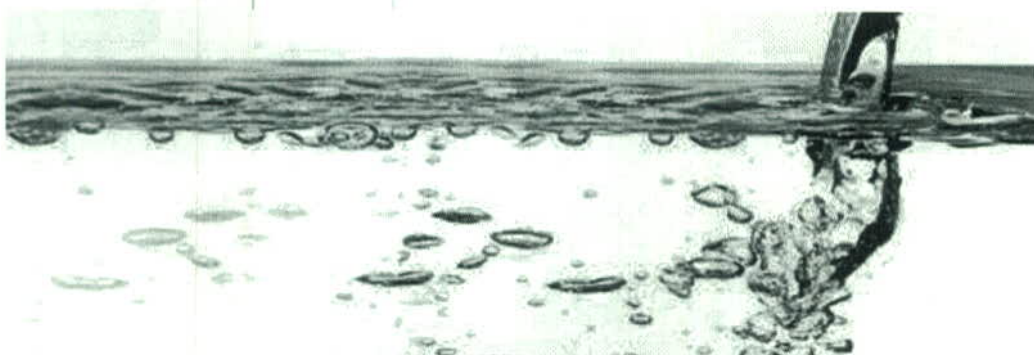

Margarita Castellanos Abondano
T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura.
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
Calle 94 A No. 7 A-09
Teléfono: 7560770 - 7550158

Bogotá, D.C. **26 AGO. 2013**
MCA/
P1864
MEMORIAL RECURSO REPOSICION



MONTANIDE ISA

Description	Products	Regulatory Status
-------------	----------	-------------------



MONTANIDE ISA is a range of ready-to-use **oil adjuvants**. It may be used to manufacture different type of emulsions: **W/O**, **O/W** or **W/O/W**. These adjuvants can be based on mineral oil, non mineral oil or a mixture of both, as well as specific surfactant chemistry based on mannitol oleate. These oily mixtures deliver highly refined, powerful, **ready-to-emulsify adjuvants**. The type of emulsion, the type of oil and the ratio used can vary depending on the application of the final vaccine.

Water-in-oil (W/O)

Concept: W/O formulations are continuous oil phase emulsions.

Application: Very efficient adjuvants used to achieve long-term protective immune responses.

Oil-in-water (O/W)

Concept: O/W formulations are continuous aqueous phase emulsions.

Application: Well-tolerated adjuvants that induce a powerful, short-term protective immune response.

Water-in-oil-in-water (W/O/W)

Concept: Aqueous double emulsion that combines O/W and W/O properties in an organized lipid structure. Technology optimised in order to produce vaccines

in a simple one-step process.

Application: Well-tolerated adjuvant that induces both short- and long-term protective immune responses.



MONTANIDE ISA

Description	Products	Regulatory Status
-------------	----------	-------------------

MONTANIDE ISA is a wide range of **ready-to-use oily adjuvants** designed to provide the optimum balance between **safety** and **efficacy**. The type of emulsion, the type of oil, the ratio used and the targeted species are just some of the parameters that SEPPIC takes into consideration in order to select the right adjuvant for each vaccine application. Other parameters such as the nature of the antigen, kinetics of immune response or route of administration, are also considered when selecting the adjuvant. Depending on your model, our **team of experts** can advise you on how to select the most efficient adjuvant and assist you in optimizing your vaccine.

MONTANIDE product name	Type of emulsion	Type of oil	Species Targeted
<u>ISA 25 VG</u>	O/W	Mineral	Pig, Ovine
<u>ISA 28 VG</u>	O/W	Mineral and Non Mineral	Pig, Ovine
<u>ISA 35 VG</u>	O/W	Non Mineral	Pig, Horse
<u>ISA 50 V2</u>	W/O	Mineral	Bovine, Ovine
<u>ISA 61 VG</u>	W/O	Mineral	Bovine, Ovine, Poultry
<u>ISA 70 VG</u>	W/O	Mineral	Bovine, Ovine, Poultry
<u>ISA 70 M VG</u>	W/O	Mineral	Bovine, Ovine
<u>ISA 71 VG</u>	W/O	Mineral	Bovine, Ovine, Poultry
<u>ISA 760 VG</u>	W/Polymer	Lipophilic Polymer	Bovine, Poultry, Pig, Fish
<u>ISA 763A VG</u>	W/O	Non Mineral	Poultry, Fish
<u>ISA 775 VG</u>	W/O	Mineral and Non Mineral	Bovine, Ovine, Poultry, Pig

<u>ISA 780 VG</u>	W/O	Vegetable	Bovine, Poultry, Pig, Fish
<u>ISA 201 VG</u>	W/O/W	Mineral	Ovine, Pig
<u>ISA 206 VG</u>	W/O/W	Mineral	Ovine, Pig
<u>ISA 207 VG</u>	W/O/W	Non Mineral	Bovine, Ovine, Pig

** Example of products, non-exhaustive list.*



Vaccine Adjuvants

*Your solution
for therapeutic vaccines*

Nota

The analytical specifications warranted are only those mentioned on the certificate of analysis supplied with each delivery of the product.

Except as set forth above, SEPPIC* makes no warranties, whether express, implied or statutory, as to the product which is the subject of this document. Without limiting the generality of the foregoing, SEPPIC* makes no warranty of merchantability of the product or of the fitness of the product for any particular purpose. Buyer assumes all risk and liability resulting from the use or sale of the product, whether singly or in combination with other goods. The information set forth herein is furnished free of charge and is based on technical data that SEPPIC* believes to be reliable. It is intended for use by persons having technical skill and at their own discretion and risk. Since conditions of use are outside SEPPIC*'s control, SEPPIC* makes no warranties, express or implied, and assumes no liability in connection with any use of this information. Nothing herein is to be taken as a license to operate under or a recommendation to infringe any patents.

* SEPPIC being:

SEPPIC S.A.
FRANCE
Tel. : +33 (0) 1 42 91 40 00

SEPPIC UK Ltd
ENGLAND
Tel. : +44 208 577 8800

SEPPIC ITALIA Srl
ITALY
Tel. : +39 02 38009110

Head Office
75, Quai d'Orsay
75007 Paris
FRANCE

SEPPIC Inc.
USA
Tel. : +1 973 882 5597

SEPPIC China
CHINA
Tel. : +86 (21) 64 66 01 49

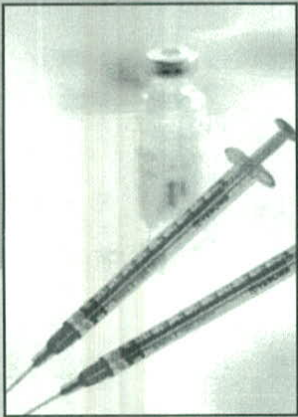
SEPPIC Brasil
BRASIL
Tel. : +55 11 32423911

SEPPIC GmbH
GERMANY
Tel. : +49 (0) 2203-8983020

SEPPIC Asia Singapore
SINGAPORE
Tel. : +65 62 78 67 11

www.seppic.com
Subsidiary of the AIR LIQUIDE Group

Montanide™ ISA 51 VG
Montanide™ ISA 720 VG



MONTANIDE™ ISA are ready-to-use adjuvants which allow the manufacture of water in oil emulsions with an easy process. They can be based on mineral oil or non mineral oil. Seppic has launched this range of vaccine adjuvants since 1992 with a high safety profile suitable for human injection. It is today widely used in clinical trials all over the world in therapeutic vaccines mainly against cancer but also HIV, malaria or autoimmune diseases.

Product's characteristics

Montanide ISA 51 VG is based on Mineral oil and is mainly used in cancer vaccine application.
Montanide ISA 720 VG is based on non mineral oil and is mainly used in infectious disease vaccine application.

Current status

Today Montanide ISA 51VG and Montanide ISA 720 VG have been used in more than 150 clinical trials from phase I to phase III. Montanide ISA 51 VG is approved in a commercial vaccine against lung cancer.

Seppic has filed drug master files (CTD module 3) for both grades and can provide complete information under confidential agreement as listed in table 1

From pre-clinical to vaccine commercialization, Seppic brings you full support to make your vaccine development a success.
Exemple: Validation and qualification of the emulsion, process optimization, regulatory assistance, adapted batch size and packaging...

	MONTANIDE™ ISA 51 VG Sterile grade	MONTANIDE™ ISA 720 VG Sterile grade
PRODUCTION	GMP Aseptic filling	GMP Aseptic filling
PACKAGING	3 ml vials	3 ml vials
DMF	US, Canada, European CTD Japan	US, European CTD
ICH STABILITY	3 years	2 years
INVESTIGATOR BROCHURE	Available	Available
TOXICITY DATA	Acute toxicity, Mutagenicity (AMES), Micronucleus, Repeated toxicity	Acute toxicity, Mutagenicity (AMES), Micronucleus, Repeated toxicity

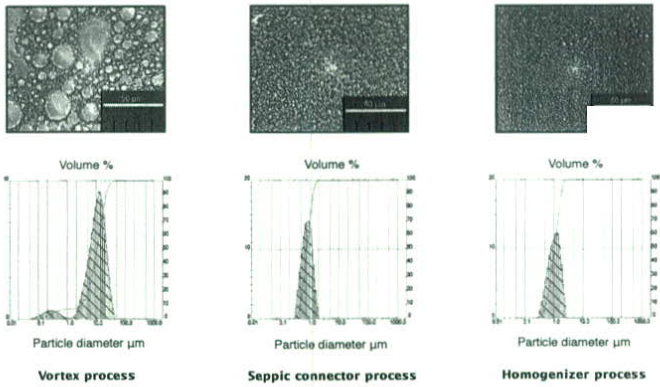
Table1: Product's Information



Process

Seppic has developed an easy process using a small connector between 2 syringes to manufacture small volume of emulsion, ready to inject. This process is ideal for clinical trials as it allows the manufacture of a stable emulsion with a reproducible and repeatable quality (data available on request). The quality of the emulsion with Seppic process is equivalent to the quality obtained with an homogenizer (Reference for Seppic). See in the figure 1 the difference between 3 different processes.

Figure 1



Production

Seppic ensures a complete GMP process for the manufacture of its adjuvants, from raw materials to QA batch release. Montanide adjuvants are manufactured under aseptic conditions in a pharmaceutical facility.

**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 ☒

CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR

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
CUBA	Calle 216 Esq. 15, Atabey, Playa	12100 Ciudad de La Habana
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
castellanos@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	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. 09 145155

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación



Modificación al capítulo reivindicatorio

Se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por cinco (5) reivindicaciones.

Modificación al capítulo descriptivo

Se presentan nuevas páginas 2 y 5 del capítulo descriptivo, en las que se han modificado las líneas 27 y 23, respectivamente

Modificación al resumen



Modificación a los dibujos



Modificación al solicitante

5. Anexos

Comprobante de pago No. 13-0079936 de Agosto 12 de 2013, correspondiente a la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

Poder, si fuere el caso

Nuevo capítulo reivindicatorio y páginas 2 y 5 del capítulo descriptivo

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

6. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Nombre y Apellidos

Margarita Castellanos

Firma

39.779.654 de Bogotá - 70.819 C.S.J.

C.C.

T.P.

P1864 - SOLICITUD DE MODIFICACION

26 AGO. 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0079936
		Bogotá D.C., Agosto 12 de 2013 - 14:14:17

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	504472511	12/08/2013	6.974.000.00	

*** Conceptos Pagados ***						
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO		
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	DE 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. _____

NUEVO PLIEGO REIVINDICATORIO

1. Una composición vacunal cuyo principio activo comprende un conjugado proteico hrEGF-rP64k y un adyuvante oleoso compuesto por aceite mineral y monooleato de manosa como surfactante, donde la razón de conjugación entre la proteína rP64k y el hrEGF es de 12.04:24.05 nmolar, la concentración final de proteína total del preparado vacunal se ajusta en un rango entre 1-12 mg/mL y dicha composición vacunal comprende al menos el 90% del principio activo estando libre de especies moleculares como polímeros de hrEGF o hrEGF libre y glutaraldehído.
2. Un procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 1, que comprende un procedimiento adecuado de conjugación covalente del EGF a la proteína transportadora rP64k y la purificación del mismo, caracterizado porque dicha reacción de conjugación se inicia mezclando la proteína hrEGF concentrada previamente (>6 mg/mL) y la proteína rP64k (≥ 1 mg/mL) en el reactor de conjugación, a dicha mezcla proteica se le añade la solución PBS/MgCl₂ (pH 6.8-7.2) y la solución de conjugación de glutaraldehído 0.5 %, finalmente, la mezcla se mantiene en agitación constante por 2 horas a $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ de temperatura.
3. El procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 2, caracterizado porque las condiciones de conjugación de las proteínas hrEGF y rP64k garantizan una relación de conjugación de dos moléculas de hrEGF por cada molécula de rP64k.
4. El procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 2, donde el conjugado proteico es purificado por un método de ultrafiltración/diafiltración usando una membrana con un tamaño de poro entre 50 kDa y 100 kDa.
5. El procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 2, donde el conjugado proteico es purificado por un método de ultrafiltración/diafiltración usando una membrana con un tamaño de poro de 50 kDa o 100 kDa.

Resultados previos han demostrado la posibilidad de realizar una inmunoterapia activa de cáncer con la vacuna basada en EGF. De hecho, se han obtenido evidencias tanto preclínicas como clínicas acerca de la inmunogenicidad y la baja toxicidad provocada por la vacunación con hrEGF unido a una proteína transportadora (González y cols.(1996), Vaccine Research 5(4), 233-243.)

5 EP 0 657 175 describe una composición vacunal que contienen EGF autólogo acoplado a una proteína transportadora y dicho complejo inhibe el crecimiento de tumores dependientes de EGF a través de un efecto auto inmune.

La composición vacunal descrita en EP 0 657 175, son vacunas conjugadas que contiene EGF, acoplado a una proteína transportadora (la proteína rP64k, la cadena B de la toxina de Cholera, la 10 proteína de toxoide tetánico y/o anticuerpos monoclonales) y como consecuencia se obtiene una mezcla heterogénea y poco reproducible de especies conjugadas.

El novedoso preparado vacunal descrito en la presente invención comprende como principio activo el EGF autólogo y está caracterizado por poseer una composición química homogénea y pureza definida, una inmunogenicidad potenciada, una actividad clínica sustancialmente 15 incrementada y permite disminuir sensiblemente el número de inmunizaciones para su acción terapéutica

La disminución del contenido del antígeno autólogo en el preparado vacunal de la presente invención, sorprendentemente no disminuye, sino que provoca incrementos significativos en los títulos de anticuerpos anti EGF en humanos. La disminución del contenido de EGF y sus 20 derivados en la composición vacunal se obtuvo a través de desarrollo de un método de purificación por membrana, el cual también forma parte de esta invención

La presente invención proporciona además un preparado vacunal homogéneo y reproducible que permite incrementar el efecto clínico del mismo disminuyendo el número de inmunizaciones, lo que brinda una gran ventaja en la terapéutica del cáncer y para el paciente, en comparación con 25 composiciones vacunales previamente descritas. La composición vacunal acorde a la presente invención puede ser empleada en conjunción con adyuvantes adecuados tales como hidróxido de aluminio o Montanide (adyuvante oleoso compuesto por aceite mineral y monooleato de manosa). En otro aspecto, la presente invención involucra un procedimiento sanitario para la obtención del preparado vacunal apropiado para la administración a pacientes por vía parenteral. El 30 procedimiento comprende un método adecuado de conjugación covalente del hrEGF, a la proteína transportadora rP64k y la purificación del mismo empleando membranas de Ultrafiltración en un rango de 50-100kDa. para remover las especies conjugadas biológicamente inactivas (carente de actividad inmunogénica) y otras impurezas químicas.

35

vacunal descrito en EP 0657 175. Estos resultados indican que el preparado vacunal, descrito en la presente invención tiene mayor actividad inmunogénica por miligramo de proteína activamente inmunogénica, comparado con otros preparados vacunales

Obtención del conjugado químico entre la proteína recombinante P64k (rP64k) y el Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante (hrEGF).

A partir de la evaluación y optimización de las condiciones para la reacción de química conjugación entre las proteínas hrEGF y rP64k se desarrolla un método de conjugación química que requiere de una elevada proporción molar de la proteína autóloga, 10 moles de hrEGF por cada mol de rP64k para garantizar una elevada eficiencia de conjugación entre ambas durante la conjugación. El exceso necesario de proteína autóloga durante la conjugación química, para garantizar la eficiencia de la misma, se elimina seguidamente a través del método de purificación por membranas de ultrafiltración descrito anteriormente, el cual permite la obtención del preparado vacunal con elevada homogeneidad. El procedimiento descrito en la presente invención para garantizar una adecuada conjugación química entre ambas proteínas consta de un solo paso y se inicia mezclando la proteína hrEGF concentrada previamente (>6 mg/mL) y la proteína rP64k (≥ 1 mg/mL) en el reactor de conjugación. A esta mezcla proteica se le añade posteriormente la solución PBS/MgCl₂ (pH 6.8-7.2) y la solución de conjugación de glutaraldehído 0.5 %. La mezcla se mantiene en agitación constante por 2 horas a una temperatura $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. La concentración final de proteína en la mezcla de reacción para el hrEGF es 0.82 mg/mL y para la proteína rP64k es 0.89 mg/mL. La concentración de proteínas totales durante la reacción de conjugación es de 2 mg/mL y la concentración final del glutaraldehído en la mezcla de reacción es de 0.05 %.

La composición vacunal acorde a la presente invención puede ser empleada en conjunción con adyuvantes adecuados, tales como hidróxido de aluminio o Montanide. (adyuvante oleoso compuesto por aceite mineral y monoleato de manosa)

En otro aspecto, la presente invención involucra un procedimiento sanitario para la obtención del preparado vacunal, administrado por vía parenteral que minimiza las oportunidades de contaminación microbiana del preparado vacunal durante su obtención, permite realizar la metodología de purificación del conjugado químico en pocas horas y facilita el incremento del volumen del preparado vacunal a obtener entre otras ventajas.

Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar más detalladamente la presente invención.

El Ejemplo 1 describe la caracterización molecular del preparado vacunal descrito en la presente invención. La caracterización molecular incluye: la identificación cromatográfica por HPLC-FG de las especies conjugadas formadas durante la reacción de conjugación, la determinación de la razón de conjugación entre las proteínas hrEGF y rP64k y la definición del mapa de péptidos que caracteriza a este novedoso preparado vacunal.

El Ejemplo 2 describe los bioensayos en ratón realizados para evaluar la inmunogenicidad del novedoso preparado vacunal descrito en la presente invención.