P’5\

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Seæora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS

Superintendencia de
E. S.

Referencia
Asunto

Solicitante
Fecha de solicitud:

CAVELIER

ABOGADOS

TelØfono: (57-1) 347 3611
EDIFICIO 1650

CARRERA4 F SUPERINTEND ENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 814
BOGOTA 8, C

flIlllIllh1IIIIIIIIIIIIllihIll 660
CREACIONES No. 04-057564- 00008-0000
Industria y Corn

Fecha: 2009-11-09 16:5343 Dep, 2020 NUECREACI0N
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
D. Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

TrÆmite: 011
Evento 379
Actuación: 444

Expediente No. 04057564
Solicitud de patente para: "Preparación
liofilizada que contiene un anticuerpo
contra el receptor EGF".
MERCK PATENT GMBH
Jun10 18 de 2004.

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del
solicitante en el asunto antes identificado, de acuerdo con el memorial de sustitución a mi otorgado por el Doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. 7234 notificado por fijación en lista del 3 de Julio de 2009. Mediante memorial radicado el 28 de septienibre de 2009 solicitØ un plazo de treinta (30) dias para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficlo No. 7234 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud
de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente.

Su Despacho enuncia:

"La reivindicación 1 no es clara en cuanto a si la preparación contiene un solo anticuerpo a varios, puesto
que menciona una "preparación liofilizada de anticuerpos
mono o policlonales", y la caracteriza porque el anticuerpo
es Cetuximab o Matuzurnab. AdemÆs, es preferible que no se incluyan nombres comerciales como los son los referidos a
dichos anticuerpos".

NIT. 860.041.367-3

67

CAVELIER

ABOGADOS

"La reivindicaciÆn 8, indica que en la preparación estÆ adicionalmente "presente una concentración necesaria de un agente isotÆnico", pero no se establece esta concentración
y se caracteriza el objeto por un resultado a alcanzar como
lo es el hecho de servir "para establecer la isotonización". No existe claridad en dicha clÆusula".

Con respecto a lo seæalado por su Despacho ml representada desea sefialar lo siguiente:

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con el articulo 34 de la Decision 486, se presenta un nuevo capitulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

Se ha revisado la redacciOn del inismo con. el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma.

Particularmente, la reivindicaciOn 1 ha sido redactada nuevamente especificando los posibles azücares, amino azücares, aminoÆcidos y surfactantes que pueden estar incluidos en la preparación farmacØutica reivindicada de acuerdo con las ensefianzas de la descripciOn.

Asimismo, se especifican los nombres tØcnicos de los anticuerpos contenidos en la preparaciOn, es decir, MAB C225 y EMD 72000 y los nombres comerciales "Cetuximab" y "Matuzumab" respectivamente de los mismos han sido eliminados del pliego reivindicatorio.

Adicionalmente, las reivindicaciones 3-8 han sido eliminadas. De tal manera que el nuevo pliego reivindicatorio esta constituido por 3 reivindicaciones.
Asi entonces, es claro que quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho, ya que ahora, el nuevo pliego reivindicatorio es claro y define claramente las caracteristicas esenciales de la presente invenciOn y adicionalmente permite determinar el alcance de la protecciOn reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del artIculo 30 de la DecisiOn 486.

4. Nive]. inventivo.

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 9 de la presente solicitud de patente se ye

CAVELIER

)63

ABOGADOS

afectado por los docujentos W098/22136(Dl) y Morales et al.
(D2)

Su despacho enuncia:

"El problema tØcnico planteado en esta solicitud que era proveer una preparaciôn estabilizante de anticuerpos inonoclonales de EGFR se deriva de las sugerencias efectuadas
en las anterioridades citadas en tanto que una persona conocedora de la materia estaria rnotivada a realizar preparados de anticuerpos anti-EGFR coino lo menciona D2 con los compuestos estabilizantes divulgados en Dl. En este caso, la molØcula a estabilizar no es una caracteristica tØcnica esencial, por tanto que asI como no se demuestra un efecto sorprendente de estos anticuerpos en particular, con los estabilizantes reivindicados, tampoco se encuentra ningün argumento que lievara a pensar a un tØcnico que no podia emplear los adyuvantes mencionados en el documento Dl con estos anticuerpos especificos".

Con respecto a lo seæalado par su Despacho mi representada desea sefialar lo siguiente:

Inicialmente, se pone de presente a su Despacho lo que indica el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Paises de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la tØcnica en su conjunto existe alguna LndicaciÆn que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar e2 estado de la tØcnica mÆs cercano para resolver el problema tØcnico, de tal forma que ilegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

De esta manera, es claro que para la evaluación de nivel inventivo los docuinentos citados deben revelar sugerencias y enseflanzas claras para el tØcnico en la materia que lo ileven a obtener la presente invención y que el examen de nivel inventivo estÆ dirigido a determinar si la invención reivindicada habia sido sugerida o ensefiada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un tØcnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el Exarninador al realizar el examen de nivel inventivo debe verifi-ar las enseæanzas del arte previo sin adoptar la posiciôn de un inventor que se preguntaria cómo solucionar el problema tØcnico en cuestiÆn.

9

CAVELIER

ABOGADOS

Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se
tiene conociniiento tanto del arte previo coma de la forma coma efectivamente se solucionó el problema tØcnico, la invención en todos los casos le resultarÆ obvia y evidente.

Teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas frente a la anterioridad citada por su Despacho. Veamos:

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una preparación liofilizada estable que contenga un anticuerpo y que este dirigida contra el receptor del factor de crecimiento epidØrmico (EGFR) que no comprenda auxiliares toxicológicamente aceptables, estable para el almacenamiento bajo condiciones de stress, tales como elevadas teinperaturas y humedad y que no fuera reconstituida con un solvente acuoso en una soluciôn lista para su uso con un alto contenido de ingrediente activo. Este problema fue
precisamente el que solucionô la presente invención, toda vez que
las preparaciones reivindicadas presentan los efectos deseables.

4.1 Documento Dl.

En contraste, el documento Dl se refiere a formulaciones que contienen anticuerpos, pero sÆlo se revela en detalle las formulaciones para algunos anticuerpos. Asi, se encuentran revelados especificarnente las formulaciones que comprenden anticuerpos monoclonales dirigidos contra el virus de la Hepatitis
B (AK HBV) (Ejeniplos 1, 2, 2a, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Una
preparación que comprende el anticuerpo en contra de la L-selectina (Anti-L-selectina) (Ejemplo 10). Y otra preparación que comprende un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento del nervio L (anti-LNGFR) (Ejemplo 11)

Por lo tanto, debido a que en Dl no existe ninguna indicaciôn que lleve a una persona versada en la materia a einplear especIficamente los anticuerpos MAB C225 y EMD 72000 en una formulación junta con un azücar seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, maltosa y trehalasa; un amino azücar seleccionado del grupo que consiste de glucosalina, N-metilgiucosamina, galactosamina a Æcido neurarninico; un surfactante seleccionado del grupo que consiste de polioxietileno sorbitanmonolaurato y polioxietileno sorbitanmonooleato; y
un aminoÆcido seleccionado del grupo que consiste de arginina,
lisina u ortinina con el fin de obtener preparaciones estables que contengan dichos anticuerpos y dirigidas contra el factor de crecimiento epidØrmica, tal como lo hace ahora la presente

4

L6S

CAVELIER

ABOGADOS

solicitud, la rnateria divulgada en la Inisma se debe tener como inventiva frente a Dl.

En efecto, respetuosamente ponemos de presente a su Despacho que dicho documento no es una anterioridad vÆlida capaz de afectar
el nivel inventivo de la presente invención, ya que no resuelve
el mismo problema tØcnico que resuelve la presente invención y las formulaciones/anticuerpos alli revelados presentan
diferentes modos de acción y propiedades en comparación con las
preparaciones divulgadas en la presente solicitud.

4.2 Documento D2.

Ahora bien, el documento D2 se refiere al marcaje radial y eficiencia del marcaje radial de un anticuerpo murino anti-EGFR mediante el uso de una formulación congelada al seco que contiene
tal anticuerpo. La formulaciÆn congelada al seco usada para el
marcaje radial fue preparada mediante la congelación de una solución que contiene el anticuerpo y varios carbohidratos (trehalosa, glucosa, sorbitol, sacarosa, manitol, inositol) como aditivos y la posterior liofilización por 24 horas. La estabilidad
de la forrnulación fue probada despuØs del almacenamiento en varias
condiciones (a 4°C por 1 aflo; a 37°C por una semana y a 45°C por
24 horas) mediante la determinaciôn de la eficiencia del marcaje
de las formulaciones.

Sin embargo, a diferencia de la presente solicitud de patente, la mejora descrita en cuato a la estabilidad lograda a travØs de la adición de un carbohidrato, se relaciona con la eficiencia del marcaje radial y no con una mejora en la estabilidad de las preparaciones farmacØuticas despuØs de su almacenamiento, como
son, la no formaciôn de productos de degradación o agregados
despuØs del almacenamiento y reconstitución mediante la adiciÆn de
un solvente acuoso a los fines de obtener una solución lista para

su uso.

Por lo tanto, dicho documento D2 al igual que el documento Dl, no
es una anterioridad vÆlida capaz de afectar el nivel inventivo de
la presente invención, ya que no resulta posible derivar ninguna
ensefianza tØcnica de las enseflanzas de D2 con respecto al problema tØcnico que fue descrito en la presente invención.

Adicionalmente, en coinparaciÆn
enseflanzas del documento D2 con
de la adiciÆn de auxiliares,
solamente y no a ninguno de
arninoÆcido y un surfactante,
presente invenciôn. En efecto,

con la presente invención, las respecto a la estabilidad a travØs estÆ limitada a carbohidratos los auxiliares, tales como un tal como los mencionados en la no existe enseflanza y/o indicio en

5

CAVELIER

ABOGADOS

D2 que indique que la estabilidad de la formulaciÆn puede mejorar
con la adiciôn de auxiliares adicionales, razón por la cual la
presente invención no se podrIa derivar de aquØl de manera obvia y/o evidente.

En vista de lo antes expuesto, el documento D2 ni anticipa la materia de la presente invención, ni da sugerencia con respecto a tal materia. Por lo cual no se puede considerar que sea un documento que afecte de algün rnodo el nivel inventivo de esta invención.

4.3 ConclusiÆn.

Asi entonces, teniendo en cuenta que las enseæanzas de la anterioridades citadas por su Despacho no ilevan a un tØcnico versado en la materia a obtener la presente invenciOn ya que no
revelan a enseæan las caracteristicas tØcnicas esenciales de la
misrna y en dichos documentos no existe ninguna indicaciÆn que lieve a una persona versada en la materia a solucionar el problema especifico planteado en la presente solicitud con la preparación acÆ reivindicada, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un tØcnico inedio obtener de manera obvia yb
evidente el mØtodo acÆ reivindicado. Lo anterior si se tiene en
cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que ademÆs no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente
revelen el o los documentos mÆs cercanos del estado del arte, que
en el presente son Dl y D2.

En efecto, debido a que los documentos Dl y D2 citados por su Despacho no divulgan especificamente las preparaciones reveladas
en la presente solicitud de patente, y ademÆs las preparaciones
reivindicadas presentan un estabilidad mayor en comparación con
formulaciones similares que contienen los anticuerpos MAB C225 y
EMD 72000 (ver datos comparativos de la descripciôn), la materia
reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener coma inventiva, ya que tal y coma lo seflala el Manual Andino de
Patentes una composición tienen nivel inventivo cuando:

"- presenta un efecto inesperado, (es el caso =is frecuente sobre todo si. el conuesto es similar a otros del estado de la tØcnica. El efecto inesperado puede ser coriqletamente diferente de los descritos para los corEpuestos similarmente conocidos, o Men ser igual pero con una mejora en los resultados".

S. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas par su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continue con su trarnitación.

CAVELIER ABOGADOS COLO 09266-841-010-0 ID-161091

(1 Industria Comercio Espaclo reservado para el adhesivo de radicación

S U P E R I N T E N D E N C I A

FORMULARIO UNJCO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

0 SOLICITUD DE

El Correccion de Error Material 11 Modificación a una solicitud
Nombre MERCK PATENT GMBH OSociedadconstituida existente bajo las eyes de
2 Alemania
SOLICITANTE IDENTIFICACION
Dlrecclón Frankfurter Strasse 250
64239 Darmmstadt C C [II NIT LI
Alemania C E [I] Otro 0

Domicillo Darmmstadt

Aleman!a Numero

TelØfono 546 09 70 Fax 249 40 70
E-mail clientesccaveIier corn

0 IDENTIFICACION Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Direcciôn: Camera 411. No. 72-35

REPRESENTANTE TelØfono: 3473611 C.C. II NIT 0
0 APODERADO Fax: 211 8650 C.E. El Otro El
E-mail: clientescavelier.com Cual

Domicillo: Bogota, Colombia. NOmero 35.456.344 T. P. 23.555

(D Numero de expediente 04,057.564
() Descripcion de la correccion o modificacuón solicitada
Presento nuevo capitulo relvindicatorpo compuesto por 3 reivindicaciones con el fin de superar las

objeciones hechas par Su Despacho a Is presente solicitud de patente pido respetuosamente que

el examen de patentabilidad sea realizado sabre estas nuevas reivindicaciones presentadas

(D Comprobante de pago No Fecha
0 Anexos

0 Comprobante de pago de Ia tasa por $111.000, por concepto de modificaciones.

0. Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales despuØs de la decimoquinta
reivindicación.

0 Poderes, Si fuere el caso

D Documento que acredita la existencia representaciOn legal de las partes, cuando sean
personas jurIdicas.

II Copia autentica de la sustitución de poder del Doctor EMILIO FERRERO a la Doctora LUZ
CLEMENCIA DE PAEZ.

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 -35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Seæores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COI4ERCIO E. S. D.

Poderdante : MERCK PATENT GMBE

Poder conferido el: 23-05-1995

TELEFONO: (57) (1)347-3611
TELEFAX: (57) (1)217-9211 (57) (1)31 0-4995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cØdula de ciudadania No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me

fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artIculo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Seæora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No 31.929
C.C. No 438.019 de UsaquØn

Acepto:
01
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. No 23.555
C.C. No. 35.456.344 de tJsaquØn

N IT. 860.041.367-3

Q’?

/0

40TARtA SE TA
RECOWOCIIVNTOY PRION
T ’)flfl9 t D.C.INMRO A. £ U %sI LVU p
DEL CIRCULO D
oOiA, D.C.

que i() firm*) quo ar rcriu
an e prsPnt0 documento e(Ofl) > uya() y quo & fltOflt dot mismO es co(rto.
En con3tafl so firma esta diIigonCi$.

REIVINDICACIONES.

1. Una preparación farmacØutica liofilizada de un anticuerpo caracterizada porque comprende:

Anticuerpos mono o policlonales que estÆn dirigidos en contra del receptor del factor de crecimiento epidØrmico EGFR, y dicho anticuerpo consiste de MAB C225 y EMD 72000;

Un azücar seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, maltosa y trehalosa;

Un amino azücar seleccionado del grupo que consiste de glucosalina, N-metilglucosamina, galactosainina o Æcido neuraminico.

Un surfactante seleccionado del grupo que consiste de polioxietileno sorbitanmonolaurato y polioxietileno sorbitanmonooleato; y

Un aminoÆcido seleccionado del grupo que consiste de arginina, lisina u ortinina.

2. La preparación farmacØutica liofilizada de acuerdo a la reivindicaciôn 1, caracterizada porque comprende adicionalmente un buffer.

3. La preparación farmacØutica liofilizada de acuerdo a la reivindicación 1 y/o 2, caracterizada porque adicionalmente estÆ presente cloruro de sodio como un agente isotónico.

MGM\MGM\ID-160950\WPCL9266

WO 98122136
36

Patentansyriiche

PCT/EP97106452

1. Stabile lyophilisierte pharmazeutische Zubereitung von mono- oder polykionalen
5 AntrkOrpern, enthaltend ernen Zücker oder einen Aimnozucker, eine Ainosaure
und em ITensid.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daB die Zubereitung im
wesentlichen frei von Polyethylenglykolen und/oder frei von proteinartigen
10 pharmazeutisch Ublichen Hilfsstoffen 1st.

3 Zubereitung nach Arispruch 1 oder 2 bestehend im wesentlich aus
a) einem mono- oder polykionalen AntikOrper,
b) einem Zucker oder Aminozucker,
15 c) einer Aminosaure,
d) einer als Puffersubstanz wirkenden anorganischen Säure und
e) einem Tensid.

4. Zubereitung nach einem der Ansprüche I - 3, dadurch gekennzeichnet, daB der
20 Zucker ein Mono-, Di- oder Tnsacchand 1st, vorzugsweise Saccharose, Miitóie,
Trehalose oder Raffmnose.

5. Zubereitung nach einem der AnsprUche I - 4, dadurch gekennzeichnet, dal3 der
Ammnozucker Glucosammn, N-Methylglucosamin, Galactosammn oder Nirninsaure
25 ist.

6. Zubereitung nach einem der Anspruche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daB die
Aminosaure eine basische, saure oder neutrale Aminosäure ist, vorzugsweise nmn,Lysmn, Histidin, Orrnthm, Isoleucin, Leucmn, Alanin, Glutammnsaure oder
30 Asparaginsä.ure.

WO 98/22136
37

PTLEP97/06452

7. Zubereitung nach einem der Anspruche I bis 6, dadurch gekennzeichnet, daB das
Tensid em Pölysorbat oder em Po1yoxyethy1en-Iyoxypropy1en-Po1ymer 1st

8. Zubereitung nach einem der Ansprtiche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daB sie
5 physiologisch vertragliche Hilfsstoffe aus der Gruppe der SAuren, Basen, Puffer
und/oder Isotonisierungsmittel enthalt.

9. WI3rige pharmazeutische Zubereitung von mono- oder polykionalen AntikOrpern
erhöltlich durch Redissolution des LOphi1isats nach einem der AnsprUche I bis 8.

10

) - 10. Wal3rige pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daB die Losung einen pH-Wert von 5 - 8, vorzugsweise von 6 - 7,4 aufweist.

11. Ver’fahren zur Herstellung einer lyophilisierten pharrnazeutischen Zubereitung
15 gemf3 einem der AnsprUche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daB man eine waBrige

20

Zubereitung, enthaltend einen monokionalen oder polykionalen Antikorper als
Wirkstoff und einen Zucker oder Aminozucker, eine Aminosäure und ein Tensid als
Zusatzstoffe sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe, hersteilt und
die Losung anschliel3end lyophilisiert.

12. Verwendung der Kombination von Hilfsstoffen bestehend aus a) einem Zucker oder , b) einer Aminosaure und c) eines Tensids zur Herstellung stabiler antikOrperhaltiger therapeutischer oder diagnostischer Mittel.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04-57564
Clasificación Internacional (IPC): A61 K 39/395
Concepto TØcnico No. 4073

Patente de lnvenciôn Patente de Modelo de Utilidad

Via Nacional

Via PCT (fase nacional)

No. Sol. Internacional

Fecha de PresentaciOn Internal.

Cap.l Cap. II

PCT/EP02/13223

25 de noviembre 2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el articulo 48 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

DescripciOn:

Reivindicaciones:

Figu ras:

Rta. del solicitante:

Folios: 40 a 66

Folios: 79 a 82
Folios: 131 a 132
Folios: 171

Folios: 77 a 81

Folios: 161 a 167

como se radicO inicialmente

como se radicO inicialmente
como se modificO el 23/01/08 como se modificO el 28/09/09

como se radicO inicialmente

Prioridad: Folios: I
Fecha: 01 de Noviembre de 2002
Pals: GB
Nümero: 0225520.6

2. Objeto de la invención

Titulo de la solicitud (folio 1): "PreparaciOn liofilizada que contiene un anticuerpo contra el receptor EGF".

La presente solicitud se refiere a una preparaciOn farmacØutica liofilizada de anticuerpos que comprende un azücar o un amino azücar, un aminoÆcidoy
un surfactante.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una preparaciOn para estabilizar anticuerpos.

175

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudlo proporciona una preparacion farmacØutica liofihizada de anticuerpos mono o policlonales que comprende un azücar o un amino azücar, un aminoÆcidoy un surfactante, caracterizada en que el anticuerpo es Cetuximab o Matuzumab.

La Clasificaciôn Internacional de Patentes (IPC) es de Ia presente solicitud es: A61 39/395.

3. Determinaciôn del Estado de la TØcnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la TØcnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 21 de Diciembre de 2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizô la büsqueda en el estado de la tØcnica de documentos relacionados con la solicitud encontrÆndose los siguientes documentos mÆs relevantes:

No Documento Titulo Fecha de

publicación*
Stable lyophilized pharmaceutical
DI W098/22136 substances from monoclonal or 26 Mayo 1998
polyclonal_antibodies.
Freeze dried formulation for direct

D2 Morales et al. 99mTc-labeling ior-egf/r3 Mab: Agosto 1999 additives, biodistribution, and
__________________ stability.

4. AnÆlisis depatentabilidad (articulo 14 D486)

Nivel inventivo (artIculol8 D486)

La reivindicaciôn I y sus dependientes reclaman una preparación farmacØutica liofilizada de un anticuerpo que comprende
1) anticuerpos mono o policlonales que estÆn dirigidos en contra delreceptor del factor de crecimiento epidØrrnico EGFR y dicho anticuerpo consiste de MAB C225 y EMD 72000;
2) un azUcar seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, maltosa y trehalosa;
3) un amino azücar seleccionado del grupo que consiste de glucosamina, N-metilgiucosamina, glacatosamina o Æcido neuramilnico.
4) un surfactante seleccionado del grupo que consiste del polioxietileno sorbitanmonolaurato y polioxietileno sorbitanmonooleato;
5) un aminoÆcido seleccionado del grupo que consiste de arginina, lisina u ortini na.

El documento de estado de la tØcnica mÆs próximo es Dl (ver folio 146, capltulo reivindicatorio) que ensena un mØtodo para preparar anticuerpos liofilizados que contienen
I) anticuerpos mono o policlonales
2) un azUcar seleccionado del grupo que consiste de sacarosa, maltosa y trehalosa (reivindicación 4);

176 "t T?
3) un amino azücar seleccionado del grupo que consiste de glucosamina, N-metilgiucosamina, glacatosamina o Æcidoneuramilnico (reivindicaciôn 5).
4) un surfactante seleccionado del grupo que consiste del polioxietileno sorbitanmonolaurato y polioxietileno sorbitanmonooleato (reivindicaciOn 7);
5) un aminoÆcido seleccionado del grupo que consiste de arginina, lisina u ortinina (reivindicación 6).

La ünica diferencia con Dl corresponde a que la solicitud es especifica en la seiección de dicho anticuerpo, que en este caso se une al EGFR y consta de MAB C225 y EMD 72000. Como se evidencia durante el capItulo descriptivo, los ensayos estÆn encaminadosa verificar la estabilidad de la composiciôn realizada mediante variaciôn en la actividad del anticuerpo, pØro no se encuentran datos que determinen un efecto sorprendente sobre el anticuerpo en cuestiOn, con otros anticuerpos, que permitan concluir que este anticuerpo especifico presente algUn efecto sorprendente sobre otros anticuerpos evaluados o que fuera particularmente estabie con la composición realizada.

labial.
Solicitud Dl D2
1) Anticuerpos mono o Anticuerpos mono o Anticuerpos mono o
policlonales que se unen a policlonales policlonales que se
EGFR (Pag 36) unen a EGFR
consiste de MAB C225 y EMD (Pag 717, segunda
72000 columna, materiales y
mØtodos)
2) Un azUcar seleccionado del Un azücar Un azücar
grupo que consiste de seleccionado del seleccionado del
sacarosa, maltosa y trehalosa. grupo que consiste grupo que consiste de
de sacarosa, maltosa sacarosa, y trehalosa.
y trehalosa. (PÆg 718, primera
(Pag 36, reiv 4) columna, formulación)
3) Un amino azUcar seleccionado Un amino azücar
del grupo que consiste de seleccionado del
glucosamina, N- grupo que consiste
metilglucosamina, de glucosamina, N-
glacatosamina o Æcido metilglucosamina,
neuraminico. glacatosamina o
Æcidoneurammnico.
(Pag
4) Un surfactante seleccionado

_36,_reiv_5)
Un surfactante
del grupo que consiste del seleccionado del
polioxietileno grupo que consiste
sorbitanmonolaurato y del polioxietileno
polioxietileno sorbitanmonolaurato
sorbitanmonooleato. y polioxietileno
sorbitanmonooleato.
(Pag
5) Un aminoÆcido seleccionado

_36,_reiv_7)
Un aminoÆcido
del grupo que consiste de seleccionado del
arginina, lisina u ornitina. grupo que consiste
de arginina, lisina u
ornitina.
(Pag_36,_rely_6)

177

Aun asi, el documento D2 (folios147 - 153) hace referencia a preparaciones liofihizadas de anticuerpos monoclonales que reconocen el receptor de EGF y que poseen como agente estabilizador un azücar que puede ser sacarosa o trealosa (pagina 718, primera columna, tercer pÆrrafo). La preparación de dichos anticuerpos de union a EGFR con agentes estabilizantes portanto, era conocida en el estado de la tØcnica por lo que cualquier tØcnico medlo versado en la materia hubiera realizado preparaciones de anticuerpos que reconocen EGFR segün el documento D2 empleando los compuestos estabilizantes divulgados en Dl.

En este caso Dl y la combinaciOn Dl y D2 sirven de igual manera para objetarel nivel inventivo de Ia solicitud en cuanto a que las caracteristicas tØcnicas esenciales ya eran conocidas como se demostrO anteriormente. En resumen Ia tabla I ilustra las caracterIsticas esenciales de la composiciOn y su comparaciOn con el estado de la tØcnica

Asi pues, el problema tØcnico planteado en esta solicitud que era proveer una preparacian estabilizante de anticuerpos monoclonales de EGFR se deriva de las sugerencias efectuadas en las anterioridades citadas en tanto que una persona conocedora de la materia estaria motivada a realizar preparados de anticuerpos seleccionando anti- EGFR como to menciona D2 con los compuestos estabilizantes divulgados en Dl. En este caso no se demuestra un efecto sorprendente de estos anticuerpos en particularmente, con los estabilizantes reivindicados, sobre otros, asI como tampoco se encuentra ningün argumento que Ilevara a pensar a un tØcnico que no podia emplear los estabilizantes mencionados en el documento Dl con estos anticuerpos especificos.

De esta forma se establece que las reivindicaciones I a 9 no cumplen con el requisito de Nivel Inventivo.

S. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que: "el problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una preparaciOn liofilizada estable que contenga un anticuerpo
que estØ dirigida contra el receptor del factor de crecimiento epidØrmico (EGFR) que no comprenda auxiliares toxicolagicamente aceptables, estable
para el almacenamiento bajo condiciones de estrØs tales como elevadas temperaturas y humedad y que no fuera reconstituida con un solvente acuoso
en una soluciOn lista para su uso con un alto contenido de ingrediente activo".

Teniendo en cuenta el anÆlisis del problemaque aborda el solicitante, la formulaciOn del anticuerpo se considera la caracteristica tØcnica de la invenciOn que debe ser nueva e inventiva. Dado que en general los anticuerpos son molØculas protelnicas que comparten caracterIsticas qulmicas similares, es posible realizarformulaciones que involucren una generalizaciOn considerable para su estabilidad. Es decir, resulta obvio extrapolar las formulaciones realizadas para anticuerpos en general, en especial cuando son sugeridas como las realizadas en Dl como se observa en las reivindicaciones, para anticuerpos especIficos con el fin de mejorar las propiedades que el solicitante expresa de almacenamiento y facilidad de reconstituciOn con alto contenido de ingrediente activo.

Teniendo en cuenta lo anterior, y segün los argumentos del solicitante con respecto a DI cuando concluye que "dicho documento no es una anterioridad vÆlidacapaz de afectar el nivel inventivo de Ia presente invención, ya que no resuelve el mismo

178

problema tØcnico que resuelve la invenciôn y las formulaciones /anticuerpos aill revelados presentan diferentes modos de acciôn y propiedades en comparaciOn con las divulgadas en las preparaciones divulgadas en la presente solicitud". Este Despacho pone de manifiesto que Dl es valido puesto que aborda el mismo problema tØcnico que aborda la solicitud en estudia, por cuanto la estabilidad de los anticuerpos es la caracterIstica tØcnica esencial de la solicitud y la ünica diferencia, como se observO en el anÆlisis de patentabilidad es la selecciôn del anticuerpo EGFR en la composiciOn. Incluso presenta la opción de escoger los mismos compuestos para la formulación que reivindica la solicitud.

con respecto al documento del estado de la tØcnica D2 el solicitante argumenta que la mejora descrita en cuanto a Ia estabilidad lograda a travØs
de la adición de un carbohidrato, se relaciona con la eficiencia del "marcaje radial" (radiomarcado) y no con una mejora en la estabilidad de las preparaciones farmacØuticas despuØs de su almacenamiento, como son, la
no formaciôn de productos de degradaciOn o agregados despuØs del almacenamiento y reconstituciôn mediante la adición de insolvente acuso a
los fines de obtener un soluciôn lista para su uso.

Sin embargo, a pesar, la actividad del anticuerpo es independiente del uso para el que se emplee, en el caso de D2 se emplea radiomarcado en el anticuerpo anti EGFR con el isotopo 99mTc, pero aun asI, el criterlo de estabilidad estÆ dado por la uniOn de dicho anticuerpo al EGFR humano. De esta forma, el documento D2 evalüa igualmente la estabilidad de Ia molØcula posterior a su liofilizaciOn mediante su actividad de union al EGFR de igual forma que la solicitud, solo que el uso particular se reduce al diagnostico de tumores mediante radiomarcado. Portal razOn, en caso de que un tØcnico versado en la materia se enfrentara al problema tØcnico de aumentar la estabilidad del anticuerpo anti EGFR, serla obvio combinar Dl y D2 para Ilegar a las composiciones reivindicadas en la solicitud.

Como se habia expresado en el concepto tØcnico 1990, no se evalüa la diferencia que existe en estabilidad de diferentes anticuerpos con las composiciones form uladas, por lo que no es posible concluir si la relevancia de los receptores a los cuales se une dicha molØcula cabe en la argumentaciOn. La problemÆtica radica en Ia estabilidad de una molØcula biolOgicamente activa, como un anticuerpo, no en la diferencia de actividades con respecto a uniOn de dichas molØculas a receptores celulares presentes en una determinada formulaciOn.

Este Despacho considera que no se han subsanado las objeciones presentadas en el Concepto TØcnico 1990 y no se halla en concordancia con los argumentos del solicitante.

6. Conclusion:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda Negar las reivindicaciones: I a 3 (folio: 171)

Bogota, D.C.,

CONCEPTO TECNICO EXAMINADOR TECNICO
No. 4073 COdigo No. 202089