i.
166

4

CAVE1,1ER
ABOGADOS

Tel6fono: (57-1) 347 3611
EDIFICIO SISKI Telefax: (57-1) 211 8650
www.cavelier.com CARRERA 4 No. 72 - 35 (57-1) 700 4814 cavelier@cavelier.com BOGOTA 8, COLOMBIA Fax in U.S.A.: (1 -305) 381 9660 Sehora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercic SUPLRINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.
No. 06-050041- -00004-0000 Oil
Fecha: 2009-12-07 11:19:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR 379

rra. 11 PATENTLIY11 Eve: 378 FASLNACIONALI "4 Act. 444 RESPULSTARLQUE Folios: 6

Referencia Expediente No. 06.050.041
Asunto SOLICITUD DE PATENTE PARA: "PREPARAc16N FARMACtUTICA
QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO CONTRA EL RECEPTOR EGF"
Solicitante MERCK PATENT GMBH
Clase A61 K 009/008, A61 K 039/395, A61 K 047/002, A61 K 047/006, A61 K
047/018, A61 K 047/030, A61 K 047/032, A61 P 0351000
Fecha de solicitud Mayo 24 de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PAEZ, en mi condici6n de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de [a referencia, me refiero al Oficio No. 8765 notificado por fijaci6n en lista del 31 de julio de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 8765 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo Clue contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Con memorial radicado el 26 de Octubre de 2009 solicit6 plazo de treinta dfas para atender el Oficio No. 8765. Al respecto, atiendo a las observaciones de [a manera siguiente:

3. Clarldad del capitulo reivindicatorio:

Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capitulo reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artfculo 34 de la Decisi6n 486, presento un nuevo capitulo reivindicatorio en el cual se evita el uso de t6rminos ambiguos y generales de acuerdo con las objeciones y sugerencias hechas por su Despacho.

4. NIVEL INVENTIVID

Ese Despacho afirma que los documentos D1 (CA2453342) y D2 (CA2470316) afectan el nivel inventivo de la presente invenci6n, con lo cual estamos en desacuerdo por lo siguiente:

En primer lugar, el documento D1 revela Una soluci6n liquida farmac6utica que contiene cetuximab, un buffer de fosfato y un 6ster de 6cido graso de sorbit6n de polioxietileno pero no hace ninguna referencia con respecto a amino6cidos.

NIT. 860.041.367-3

1

CAVEEIER

)01
ABOGADOS

De acuerdo con esta anterioridad, tal formulaci6n puede, para establecer isotonicidad, contener adicionalmente un agente isot6nico tal como cloruro de sodio o un poliol, tal como glicerol o
glucosa.

Por su parte, el documento D2 revela un producto liofilizado que contiene un anticuerpo anti-?

EGFR, un azOcar o un amino azOcar, un amino6cido o un agente tensoactivo. Las soluciones;?,k-I acuosas descritas en este documento son usadas para la preparaci6n del liofilizado o son soluciones preparadas mediante la reconstituci6n de tales liofilizados. Por lo tanto, las soluciones acuosas contienen los ingredientes del liofilizado.

De acuerdo a lo que se describe en la memoria descriptiva de este documento, los anticuerpos anti-EGFR tienden a desnaturalizarse en una soluci6n acuosa, por lo cual dichas soluciones acuosas son menos adecuadas que una preparaci6n farmac6utica. Por lo tanto, el problema a ser resuelto por el documento D2 es el de proporcionar un estabilizador para que la formulaci6n sea estable al almacenamiento. Este problema fue resuelto proporcionando preparaciones liofilizadas.

La preparaci6n en D2 requiere que las soluciones acuosas sean preparadas primero, las cuales son posteriormente liofilizadas. Las soluciones reveladas no constituyen productos terminados de la preparaci6n, sino productos intermedios solamente, los cuales deberin ser posteriormente procesados hacia el producto liofilizado final. Cuando son reconstituidos hacia la soluci6n lista para usar, tal soluci6n es estable s6lo por cinco (5) dias, de acuerdo con el documento D2, y se dice que su uso preferiblemente se debe realizar dentro de las cuatro primeras horas. Por lo tanto, la soluci6n reconstituyente no es una preparaci6n farmac6utica estable.

Teniendo en cuenta el contenido de los documentos citados, es importante mencionar que el problema a ser resuelto por la presente invenci6n es el de una preparaci6n acuosa que sea, por lo menos por veinticuatro (24) meses, estable al almacenamiento a temperatura ambiente.

De acuerdo con los datos experimentales de la presente solicitud, la composici6n de la nueva reivindicaci6n 1 es mucho m6s estable que una composici6n de acuerdo con el documento DI (ver la Tabla 1 de la p6gina 23 y 24 del capitulo reivindicatorio de la presente solicitud, en donde se probaron una formulaci6n de acuerdo con la presente invenci6n -Ejemplo 3- y una composici6n del documento DI -Ejemplo 2 (Ejemplo Comparativo 2)). Tal incremento en la estabilidad fue totalmente inesperado y por lo tanto la preparaci6n acuosa de acuerdo con la nueva reivindicaci6n 1 es claramente, inventiva con respecto a lo develado en el documento D1.

Con respecto a las soluciones acuosas del documento D2 que contienen anticuerpos anti-EGFR, no como preparaciones estables para el almacenamiento, pero, como intermedios solamente, los cuales son obtenidos durante la preparaci6n de liofilizados o como soluciones acuosas obtenidas mediante la reconstituci6n de tales liofilizados, que no son estables a[almacenamiento. Es claro que en vista de que lo que se describe en tal documento (D2) son

2

CAVEEIER

(a
ABOGADOS

soluciones acuosas como intermedios solamente, que deben ser transferidos en una
preparaci6n estable mediante la liofilizaci6n y una persona versada en la materia no tomarla en
cuenta tal soluci6n acuosa para solventar el problema que se ha mencionado anteriormente y
tampoco considerarfa tales soluciones acuosas ya que se describen explfcitamente como no
estables al almacenamiento.

Debido a la explfcita designaci6n de las soluciones acuosas (que son designadas como intermedios o como soluciones reconstituyentes solamente) una persona versada en la materia, es guiada inequivocamente, a que los auxiliares presentes en tales soluciones son necesarias s6lo para [a preparaci6n de unos liofilizados estables, pero no para su propia estabilizaci6n, es decir, mejorando su estabilidad de almacenamiento. Adem6s, siendo que la liofilizaci6n del anticuerpo, que constituye una proteina, requiere obligatoriamente la presencia de agentes de agrupamiento y auxiliares adicionales porque de lo contrario, la liofilizaci6n conlIevarla a la desnaturalizaci6n del anticuerpo disuelto en la soluci6n.

En consecuencia, una persona versada en la materia si tuviera que resolver el problema antes indicado, no tendrIa ninguna raz6n para considerar lo ensehado por el documento D2. Sin embargo, al considerarlo, hubiese sido guiado lejos del alcance de la presente invenci6n porque las preparaciones acuosas se describieron explfcitamente en dicho documento (D2) con una insuficiente estabilidad para el almacenamiento.

Con lo anterior, se concluye que la presente invenci6n no se deriva de forma obvia de D1 y D2 de forma individual o por medio de la combinaci6n de los mismos pues dichas anterioridades no tienen la suficiente ensehanza o sugerencia que le permita a una persona versada en el tema hallar un soluci6n obvia a[problema que plantea mi representada demostrando as[el nivel inventivo de la solicitud.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se contin6e con su tramitaci6n.

6. Anexos:

* Nuevo pliego reivi ndicato rio, conformado por trece (13) reivi ndicaciones.
* Formulario para rn odificaciones. -

Sehora Jefe,

V/? Z;O ??O &AE -PL LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. No. 23.555

COLO-09266-841-015-9
LMAXLMAXID-162172\WPCL9266
No. M-2009-162172\LMA

3

CAVELIER ABOGADOS COLO-09266-841-015-9 ID-162239 16 1

e

(T Espacio reservado para el adhesivo de radicaci6n Industria y Comercio

SUP ERINTE NDE NCIA

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

0 SOLICITUD DE:

EJ Correcci6n de Error Material 19 Modificaci6n a una solicitud

Nombre: MERCK PATENT GMBH

0 Sociedad constituida y existente bajo las leyes de

Alemania. IDENTIFICACION
SOLICITANTE Direcci6n: Frankfurter Strasse 250,
Darmstadt 64293, C.C. NIT

Alemania C.E’ El Otro El
Dornicilio: Darmstadt,
Alemania NOmero:
Tel6fono: 5460970 Fax: 2494070
E-mail: clientesOlcavelier.corn

IDENTIFICACION 0 Nombre: Luz Clemencia de PAEZ
Direecift Carrera 4a No. 72-35 C.C. NIT

REPRESENTANTE Tel6fono: 3473611 Fax: 2179211 C.E. El otro El 0 APODERADO E-mail: cavelierO)cavelier.com

NOmero: 35.456.344 TP 23.555

0 NOmero de expediente: 06.050.041

0 Descripcii6n de la correcci6n o modificaci6n solicitada:

Presento nuevo capitulo reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que
el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

0 Comprobante de pago, No. Fecha:

0 Anexos

El Comprobante de pago de [a tasa por $111.000, por concepto de modificaciones.
Poderes, si fuere el caso
Documento que acrcrdita la existencia y representaci6n legal de las partes, cuando sean personas jurldicas.

0 NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA:

C.C. 35.456.344 de Bogot6 T.P.A. 23.555
ILMA

5

iff

REIVINDICACIONES

1. Preparaci6n acuosa que comprende cetuximab o matuzumab, un buffer, un aminoicido
y un tensioactivo, QonJa-condici6n que no contiene azbcar.

2. Preparaci6n de acuerdo con la reivindicaci6n 1, caracte’rizada en que el buffer consiste
en una o m6s sales de citrato, sales aceptables, sales de histidina, sales de succinato, sales de malato, sales de fosfato o sales de lactato y/o sus respectivos 6cidos o bases libres o una mezcla de una o varias de las diferentes sales y/o de los 6cidos o bases de
10 los mismos.

15

3. Preparaci6n de acuerdo con la reivindicaci6n 2, caracterizada porque el buffer consiste
en una o varias sales de citrato y/o el 6cido libre del mismo, sales de acetato y/o su el 6cido libre del mismo o L-histidina y/o una de sus sales por adici6n de 6cidos.

4. Preparaci6n de acuerdo con upa o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el amino6cido es L-arginina, glicina o L-metionina.

5. Preparaci6n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada
20 porque el tensioactivo es un 6ster de 6cido graso de polietilensorbitano o un copol[mero
de polioxietileno-polioxipropileno.

6. Preparaci6n de acuerdo con la reivindicaci6n 5, caracterizada porque el tensioactivo de 6ster de 6cido graso de polioxietilensorbitano es monooleato de polioxietilen (20)-
25 sorbitano o monolaurato de polioxietilen (20)- sorbitano.

7. Preparaci6n de acuerdo con la reivindicaci6n 5, caracterizada porque el tensioactivo es poloxamer 407.

30 8. Preparaci6n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada
porque tambi6n esti presente un modificador de la isotonicidad en una concentraci6n necesaria para la modificaci6n de la isotonicidad.

9. Preparaci6n de acuerdo con la reivindicaci6n 8, caracterizada porque el modificador de
35 la isotonicidad es cloruro de sodio.

10. Preparaci6n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque tiene un valor pH de 5 - 7, preferentemente de pH 5,2 a pH 6,0.

F,

11. Preparaci6n de acuerdo con la reivindicaci6n 10, caracterizada porque tiene un valor pH de aproximadamente 5,5.

12. Preparaci6n de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada
5 porque comprende aproximadamente 5 mg/ml de cetuximab o EMD 72000, aproximadamente 10 mmol/I de buffer de citrato o histidina, aproximadamente 100 mmol/l
de glicina, L-arginina o L-metionina, aproximadamente 100 mmol/l de cloruro de sodio y aproximadamente 0,01 % de monooleato de polioxietilen (20)-sorbitano y tiene un valor
pH de aproximadamente 5,5.
10

13. Procedimiento para la producci6n de una preparaci6n farmac6utica de acuerdo con
una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se ahade una preparaci6n acuosa que comprende el anticuerpo anti-EGFR a uno de dichos auxiliares.

15

LMA\LMA\ID-162177\WPCL9266