

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-050507- -00004-0000

Fecha: 2011-06-28 15:39:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **06.050.507**
Asunto : Solicitud de Patente pata
FORMAS SÓLIDAS DE ANTICUERPOS ANTI-EGFR
Solicitante : MERCK PATENT GMBH
Clase : A61K 009/008, A61K 009/014, A61K 039/395, A61K 047/002,
A61K 047/018, A61K 047/030, A61K 047/032, A61P 035/000,
C07K 016/028
Fecha de Solicitud : 25 de Mayo de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de acuerdo con la sustitución efectuada a mi nombre por el Doctor Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. **05836** notificado por fijación en lista el 01 de Abril de 2011.

2. Mediante el Oficio No. **05836** 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.

3. De la solicitud de patente

El Examinador considera que la manera de caracterizar el proceso en la reivindicación 11 no permite establecer las condiciones a las cuales se lleva a cabo el mismo. De la misma manera, afirma que la expresión “como medicamento estable para almacenamiento”, utilizada en la reivindicación 12, es ambigua y subjetiva.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

El Examinador afirma que las reivindicaciones 16 a 18 no son patentables, puesto que corresponde a un uso de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

5. Novedad

Para la evaluación de este requisito, el Examinador ha citado las anterioridades:

- D1: EP 0359282, "Monoclonal antibodies specific to human epidermal growth factor receptor and therapeutic compositions containing same"; y
- D2: WO 2003/053465, "Lyophilized preparation containing antibodies to the EGF receptor"

En este sentido, el Examinador considera que dichas anterioridades afectan el requisito de novedad de la presente solicitud, por cuanto los anticuerpos monoclonales anti-EGFR en forma sólida ya se conocían en el estado del arte.

6. Nivel Inventivo

El Examinador considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo, toda vez que un experto medio en la materia usaría uno de los protocolos usados para la precipitación de un anticuerpo de acuerdo a la anterioridad citada D3 en los anticuerpos reclamados en D4, para así obtener la realización obtenida en la solicitud en estudio.

7. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

7.1. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por seis reivindicaciones, como sustituto del anteriormente presentado teniendo en cuenta las observaciones hechas por su Despacho.

En relación con las objeciones formuladas con respecto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, las mismas quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

7.1.1. Inicialmente, se desea manifestar que el nuevo pliego reivindicatorio se ha limitado al proceso de obtención por precipitación de una forma sólida (cristales) de los anticuerpos anti-EGFR, a condiciones específicas de pH y temperatura, y bajo la adición de un reactivo de precipitación seleccionado entre sulfato de amonio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de potasio, PEG, etanol y mezclas del mismo.

Los pasos y condiciones de operación de los mismos se encuentran plenamente soportados en la memoria descriptiva, específicamente en las páginas 10 a 13, así como por el ejemplo 1 (páginas 65 a 69), y las anteriores reivindicaciones 3 y 10.

7.1.2. Adicionalmente, se desea poner de presente que aun cuando no se han incluido reivindicaciones anteriormente enunciadas, mi representada se reserva el derecho de presentar esta materia con posterioridad nuevamente a consideración de su Despacho o en una solicitud divisional, por cuanto no renuncia a su protección mediante patente.

7.1.3. Consideramos entonces que las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio, así como las aclaraciones aquí indicadas dan respuesta a las diferentes objeciones formuladas por el Examinador, de manera que las mismas se ven superadas. Solicitamos atentamente tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

7.2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la invención

Siguiendo los lineamientos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 se tiene que:

- una invención será considerada novedosa si provee por lo menos una diferencia técnica con respecto al estado del arte más cercano; y
- una invención posee nivel inventivo si no puede ser derivada de manera obvia a partir del arte previo y/o si provee mejoras o un efecto inesperado sobre dicho arte previo

Ahora bien, el Examinador ha citado cuatro documentos diferentes para la evaluación de la patentabilidad de la presente invención. En vista de lo anterior, deseamos poner de presente la siguiente información:

El documento citado D1 enseña anticuerpos monoclonales murinos anti-EGFR 108 y 96, así como el proceso de precipitación de dichos anticuerpos por sulfato de amonio (véase el ejemplo 3 de la anterioridad citada). Sin embargo, dicho documento no revela específicamente los cristales de los

anticuerpos anti-EGFR o una forma sólida similar, y mucho menos cristales del anticuerpo quimérico Mab C225 (Cetuximab,) o del anticuerpo humanizado Mab h425 (EMO 72 000).

Con relación a D2, dicha anterioridad revela preparaciones farmacéuticas liofilizadas y acuosas de Cetuximab y EMD 72.000 obtenibles por la reconstitución del liofilizado, como es afirmado en las reivindicaciones 12-15. Adicionalmente, las preparaciones comprenden además del anticuerpo, un azúcar o un aminoácido de azúcar, un aminoácido y un detergente (reivindicación 2 de D2). En este sentido, resulta necesario poner de presente que la concentración de anticuerpos alcanzada en dichas preparaciones es únicamente de 0,5 a 25 mg/ml, como es afirmado en la página 5, último párrafo.

En vista de lo anterior, los procedimientos de preparación según la presente invención y aquel descrito en D2 difieren de manera significativa, puesto que la preparación de D2 es liofilizada, y la preparación farmacéutica resultante, es decir los liofilizados acuosos, presentan trazos de azúcar o amino azúcar, aminoácidos, y detergente usado. Por el contrario, el método de preparación según la presente invención permite la obtención de cristales de anticuerpo a través de un agente de precipitación, y los cristales obtenidos o preparaciones farmacéuticas pueden no contener azúcares, aminoácidos y detergentes, y permite alcanzar una concentración de anticuerpos de 10 a 200 mg/ml, preferentemente de 50-150 mg/ml, lo cual es significativamente superior a la concentración alcanzada por la anterioridad D2.

Por su parte, el documento D3 describe ciertos estudios clínicos relacionados con el uso de Cetuximab para el tratamiento de tumores. Sin embargo, al enfocarse en el tratamiento médico como tal, el antecedente no revela específicamente cristales de Cetuximab, o su procedimiento de preparación.

De la misma manera, el documento D4 no describe un anticuerpo en particular, y por lo tanto, tampoco describe cristales o formas sólidas similares de los mismos.

El objetivo de la presente invención es el de proporcionar cristales de anticuerpos anti-EGFR, especialmente los anticuerpos humanizados o quiméricos de anti-EGFR como Cetuximab y EMD 72000, de forma tal que las preparaciones farmacéuticas resultantes se caractericen por presentar altas concentraciones de anticuerpos, una alta estabilidad, baja viscosidad, y que permita una administración al paciente tratado con bajo volumen y de manera subcutánea.

Como es mencionado en la memoria descriptiva de la presente solicitud, los métodos de preparación para la obtención de preparaciones con concentraciones elevadas de anticuerpos usualmente se encuentran asociados con problemas de agregación, inestabilidad, y alta viscosidad, debido al tamaño y afinidad de los compuestos.

Por consiguiente, la determinación de las condiciones específicas para un procedimiento de cristalización y concentración de anticuerpos requiere de una ardua labor experimental, y hasta el momento, no se han definido procedimientos de rutina que conlleven a la cristalización y concentración para cada anticuerpo en particular. Por lo tanto, la carga experimental para una persona versada en el arte, a los fines de determinar las condiciones específicas para la cristalización y la concentración de anticuerpos específicos es muy alta. En consecuencia, la preparación de los cristales de la presente invención cuyo objetivo es proporcionar método que permita la obtención de cristales de anticuerpos anti-EGFR, y sobre todo de cristales de Cetuximab y EMD 72000, involucra un nivel inventivo y no resulta evidente para un experto en el arte, elegir las condiciones específicas descritas en la presente invención las cuales lo conducirían al éxito de la obtención de estos anticuerpos.

En vista de lo anterior, se considera que los documentos D1 a D4 tomados de manera individual o en combinación resultan insuficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda deducir de manera obvia todas las características de la presente invención, ya que estos no presentan indicios suficientes a partir del estado de la técnica de los cristales específicos de los anticuerpos anti-EGFR o su procedimiento de obtención.

Dado lo anterior, consideramos que ninguna de las anterioridades citadas por el Examinador puede ser considerada una anterioridad válida capaz de afectar la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

8. **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por seis (6) reivindicaciones.
- Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-09266-841-014-2
LLG\LLG\ID-195213\WPCL9266
No. M-2011-195213\LLG



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: MERCK PATENT GMBH

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Frankfurter Strasse 250,
Darmstadt 64293
Alemania

Domicilio: Darmstadt 64293
Alemania

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 06.050.507

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 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.

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

LLG

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **MERCK PATENT GMBH**

Poder conferido el : 14/11/2005

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 cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

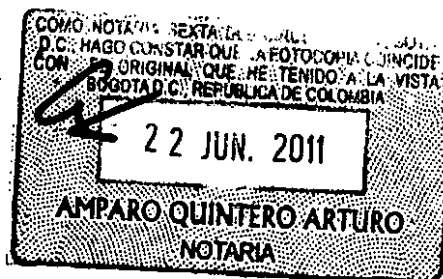
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



8

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) *Emilio Ferrero*

Williamson
Luz Clemencia Suarez
de paz

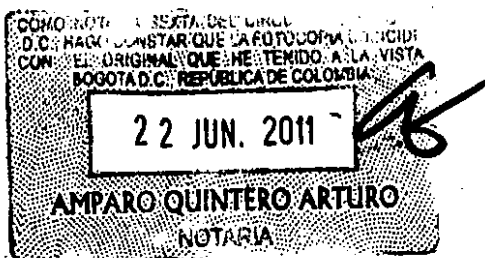
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

C.C. 458.019.747.31.929

C.C. 35.456.249.747.23.555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que en-rose(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suarez



Reivindicaciones

1. Procedimiento para la preparación de un cristal de anticuerpo anti-EGFR, caracterizado porque

Disolver o suspender la proteína del anticuerpo anti-EGFR Mab C225 (cetuximab) ó Mab h425 (EMD 72000) en un medio acuoso,

Añadir un reactivo de precipitación en presencia de un búfer apropiado, a un pH entre 4 y 10, y a una temperatura entre -10°C y 40°C, y

Separar el producto de precipitación del mismo.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el reactivo de precipitación es seleccionado a partir del grupo que consiste de sulfato de amonio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de potasio, PEG, etanol y mezclas del mismo.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el reactivo de precipitación es seleccionado a partir de sulfato de amonio, PEG y/o etanol.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de precipitación se lleva a cabo preferentemente a un pH entre 5 y 9.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de precipitación se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre -10°C y 40°C, y con particular preferencia entre 4°C a 20°C.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque puede comprender una etapa de purificación adicional.