

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-WYETH HOLDINGS CORPORATION.-Solicitud de
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"CONJUGADOS PORTADORES DE DERIVADOS DE
CALIQUEAMICINA".-Clase A61K 39/395.-Expediente
número 04-109.443.-

1. Me refiero a mi memorial de 31 de Enero de 2005.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **562** de 31 de Marzo de 2006, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo II.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 06-47.371, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 04-109443- -00002-0000
 Fec: 2006-07-07 16:58:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTEYII
 Evg: 379 FASENACIONALII
 Act 538 PETICION _____ Folios: 2 _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 47,371
 FECHA : JUNIO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36544602	21/06/2006	23,584.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

SON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-109443

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **562** DE

FECHA **31** DE **MARZO DE 2006** EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **01** DE **AGOSTO** DEL **2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO ☒ X _____



US005712374A

United States Patent [19][11] **Patent Number:** **5,712,374****Kuntsmann et al.**[45] **Date of Patent:** **Jan. 27, 1998**

[54] **METHOD FOR THE PREPARATION OF SUBSTANTIALLY MONOMERIC CALICHEAMICIN DERIVATIVE/CARRIER CONJUGATES**

[75] **Inventors:** **Martin P. Kuntsmann**, Pearl River; **Irwin Hollander**, Monsey; **Philip Hamann**, Garnerville, all of N.Y.

[73] **Assignee:** **American Cyanamid Company**, Madison, N.J.

[21] **Appl. No.:** **475,005**

[22] **Filed:** **Jun. 7, 1995**

[51] **Int. Cl.⁶** **C07K 16/00; A01N 43/04; C07G 11/00; C07H 15/00**

[52] **U.S. Cl.** **530/391.7; 530/391.1; 514/25; 514/53; 514/26; 536/16.8**

[58] **Field of Search** **530/391.1, 391.7, 530/391.5; 514/25, 26, 53; 536/16.8**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,466,951	8/1984	Pittman	424/1.17
4,671,958	6/1987	Rodwell et al.	424/1.53
4,695,651	9/1987	Marburg et al.	560/1.41
4,970,198	11/1990	Lee et al.	514/25
5,028,697	7/1991	Johnson et al.	530/388.22
5,037,651	8/1991	Lee et al.	536/16.8
5,045,394	9/1991	Uhr et al.	428/402
5,053,394	10/1991	Ellestad et al.	514/25
5,079,233	1/1992	Lee	514/25
5,094,349	3/1992	Cullinan et al.	424/181.1
5,106,951	4/1992	Morgan, Jr. et al.	530/391.9
5,124,441	6/1992	Carlsson et al.	536/6.1
5,155,210	10/1992	Wrasidlo	530/317
5,160,723	11/1992	Welt et al.	424/155.1
5,225,539	7/1993	Winter et al.	530/387.3
5,431,897	7/1995	Welt et al.	424/1.49
5,461,068	10/1995	Thaler et al.	514/399

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0132082	1/1985	European Pat. Off.
0208615	1/1987	European Pat. Off.
0313873	5/1989	European Pat. Off.
0392384	10/1990	European Pat. Off.
0040506	11/1991	European Pat. Off.
0689845	1/1996	European Pat. Off.
WO91/09967	7/1991	WIPO
WO93/06231	4/1993	WIPO
WO94/13805	6/1994	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

The Merk Index (An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals) Tenth edition., Merk & Co., Inc., 1983, pp. 1130-1131.

Adam et al. Synthetic adjuvants. John Wiley & Sons 1985, pp. 137-138.

K.C. Nicolaou, et al., J. Am. Chem. Soc., 110(14):4866-4868(1988).

Koppel, G., Recent Advances with Monoclonal Antibody Drug Targeting for the Treatment of Human Cancer, Bioconjugate Chem. 1990, 1, 13-23.

The Design of Cytotoxic-Agent-Antibody Conjugates. CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, vol. 3, Issue 4, pp. 263-359 (1987).

Chemical Modification of Antibodies for Cancer Chemotherapy, Janis Upeslakis and Lois Hinman, Annual Reports in Medicinal Chemistry-23, pp. 151-160 (1988).

The Covalent Structure of a Human γ G-Immunoglobulin. VI. Amino Acid Sequence of the Light Chain, Gottlieb et al., Biochemistry, vol. 9, No. 16, 1970, pp. 3135-3140.

The Covalent Structure of a Human γ G-Immunoglobulin. VII. Amino Acid Sequence of the Heavy-Chain Cyanogen Bromide Fragments H₁-H₄, Biochemistry, vol. 9, No. 16, 1970, pp. 3161-3170.

Borrebach, J. Immunol. Methods, 123: 157-165 (1989).

Waldmann, Science, 252: 1657-1662 (1991).

Osband et al., Immunology Today, 11:193-195 (1990).

Harris et al., TIBTECH, 11:42-44 (1993).

Dillman, Animals of Internal Med., vol. 111:592-603 (1989).

Bach et al., Immunology Today, 14:421-425 (1993).

Hermantin et al., Behring Inst. Mitt. No. 82, pp. 197-215 (1988).

Seaver, Genetic Engineering News, 14:10 and 21 (1994).

Hird, V., et al., Immunotherapy with Monoclonal Antibodies. In: Genes and Cancer, Carney et al. (ed.) Wiley & Sons, (1990).

Queen, C., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:10029-10033 (1989).

Riechmann, L., et al., Nature, 332:323-327 (1988).

J. Amer. Chem. Soc., 110(14):4866-4868 (1988).

Kohler et al., Nature, 256:495-497 (1975).

Bernstein et al., J. Clin. Invest. 79:1153-1159 (1987).

Uchiyama et al., J. Immunol., 126:1393-1397 (1981).

Primary Examiner—Ponnathapura Achutamurthy

Assistant Examiner—P. Ponnaluri

Attorney, Agent, or Firm—Elizabeth M. Barnhardt; Darby & Darby

[57] **ABSTRACT**

A method is provided for preparing monomeric calicheamicin derivative/carrier conjugates with higher drug loading/yield and decreased aggregation. These conjugates are prepared by incubating a calicheamicin derivative and a proteinaceous carrier in a solution comprising a phosphate buffered solution, a cosolvent comprising propylene glycol, an additive comprising at least one C₆-C₂₅ carboxylic acid, preferably having a pH in the range from about 7.0 to 8.5, and at a temperature ranging from about 25° C. to about 37° C. for a period of time ranging from about 2 hours to about 18 hours, and recovering monomeric calicheamicin derivative/carrier conjugates. Alternatively, the conjugates can be prepared by incubating the calicheamicin derivative and a proteinaceous carrier in a solution comprising a phosphate buffered solution and a cosolvent comprising t-butanol.

30 Claims, No Drawings

370

~~370~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 18 de febrero de 2008

Abogada

Alicia Lloreda Ricaurte

ASUNTO	Radicación	04-109443
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	007 3991

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US03/13910

Fecha de Presentación Internal. 02/05/2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 29 a 149 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 150 a 206 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Figuras: Folios: 207 a 273 como se radicó inicialmente.
- 1.4. Prioridad: 02/05/2002, Estados Unidos, US60/377,440.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Conjugados portadores de derivados de caliqueamicina."

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en un método de preparación de conjugados de drogas monoméricos citotóxicos con portadores que presentan liberación mejorada de las mismas, agregación reducida y baja fracción de conjugación (LCF). También se describen conjugados de derivados de drogas citotóxicas con anticuerpos, composiciones que los contienen y usos de los mismos.

Se describe igualmente un conjugado de un derivado monomérico de caliqueamicina con un anticuerpo anti-CD22, composiciones que lo contienen y usos de los mismos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un proceso de conjugación de moléculas mejorado que produzca conjugados con bajos niveles de LFC y niveles aceptables de agregación, al tiempo que no influya en las propiedades físicas de los mismos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método de conjugación de derivados de drogas citotóxicas con portadores, específicamente conjugados de derivados monoméricos de caliqueamicina con portadores, composiciones que los contienen y usos de los mismos; y muy particularmente se presenta un método de producción de un conjugado de un derivado de caliqueamicina con el anticuerpo anti-CD22 (CMC-544).

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC A61K 39/395.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio en general carece de concisión y claridad por cuánto:

- 1) Se presenta un alto número de cláusulas que no especifican la materia objeto de la reclamación (cláusulas 1-206);
- 2) Se utilizan términos denominativos que no definen la materia como "*fármaco citotóxico*", "*portador proteínico*", entre otros, lo que corresponde con infinidad de moléculas de variada naturaleza; técnicamente no es posible extrapolar la conjugación de dos moléculas específicas a una generalidad como la pretendida;
- 3) Se utilizan rangos imprecisos (p.e. cláusulas 1, 43);
- 4) La estructura molecular de los compuestos y composiciones producidas permanecen indeterminadas, así como las condiciones específicas de desarrollo de los métodos, que se dejan abiertas a múltiples posibilidades de realización (cláusulas 1-112);
- 5) Se reivindica dos veces el conjugado de un derivado de caliqueamicina con el anticuerpo anti-CD22: i) como dependiente del método y ii) independientemente; un producto no debe reclamarse según su método de obtención.
- 6) Se reclama materia sin sustento descriptivo suficiente, existiendo una inconsistencia con la descripción (p.e. cláusulas 1, 15, 31);

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)) (según causal)

En las reivindicaciones 113-144 se reclaman métodos de tratamiento que incluyen la administración a sujetos de las composiciones solicitadas. Según la norma comunitaria los métodos de tratamiento no son patentables.

Igualmente para las cláusulas 145-206 que reclaman métodos de tratamiento, aún encabezados como usos.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido en el artículo 20 de la Decisión 486 la materia de las reivindicaciones 113-114 no es admisible.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 145-206 reclaman el uso de las composiciones solicitadas en el tratamiento de un sujeto; según la norma comunitaria los usos no son materia susceptible de patente.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido los artículos 14 y 21 de la Decisión 486 la materia de las reivindicaciones 145-206 no se considera patentable.

Igualmente, estas cláusulas aún reivindicadas como usos corresponderían también con métodos de tratamiento y por tanto además están comprendidas en las excepciones a patentabilidad establecidas por la norma comunitaria (art. 20, Decisión 486).

6. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 02/05/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5712374	"Method for the preparation of substantially monomeric calicheamicin derivative/carrier conjugates"	27/06/1998
D2	US6183744	"Immunotherapy of B-cell malignancies using anti-CD22 antibodies"	06/02/2001

7. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 y dependientes reclaman:

- Un método para preparar conjugados de portador/fármaco citotóxicos monoméricos con una fracción conjugada baja reducida (LCF) caracterizado porque comprende las etapas de:
 - (1) agregar el derivado de fármaco citotóxico al fármaco proteínico en donde el derivado de fármaco citotóxico es 4.5-11% en peso del portador proteínico;
 - (2) incubar el derivado de fármaco citotóxico y el portador proteínico en una solución amortiguadora, compatible con la proteína, no nucleofílica que tiene un pH en el rango desde alrededor de 7 hasta 9 para producir un conjugado fármaco/portador citotóxico monomérico, en donde la solución comprende además (a) un cosolvente orgánico, y (b) un aditivo que comprende al menos

un ácido carboxílico C_6-C_{18} o su sal, y en donde la incubación se conduce a una temperatura en el rango desde alrededor de 30°C hasta alrededor de 35°C durante un periodo de tiempo en el rango desde alrededor de 15 minutos hasta 24 horas; y (3) someter el conjugado producido en la etapa (2) a un proceso de separación cromatográfica para separar los conjugados de portador proteínico/derivado de fármaco citotóxico monomérico con una carga en el rango de 4-10% en peso de fármaco citotóxico y con una fracción de conjugado inferior (LCF) debajo de 10 por ciento del portador proteínico no conjugado, derivado de fármaco citotóxico, y conjugados agregados.

- Los conjugados que se obtienen.

La reivindicación 43 y dependientes reclaman:

- Un conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 que tiene la fórmula, $\text{Pr}(-\text{X-S-S-W})_m$ caracterizado porque: Pr es un anticuerpo anti-CD22; X es una ligadura hidrolizable que comprende un producto de cualquier grupo reactivo que puede hacerse reaccionar con un anticuerpo; W es un radical de caliqueamicina; m es la carga promedio para un producto de conjugación purificado de tal manera que la caliqueamicina constituye el 4-10% del conjugado por peso; y $(-\text{X-S-S-W})_m$ es un derivado de caliqueamicina.

La reivindicación 65 y dependientes reclaman:

- Un método de 5 etapas para la preparación de una composición liofilizada estable de un conjugado portador/derivado de monomérico de un fármaco citotóxico.
- Las composiciones que se obtienen.

Considerando: 1) que el documento de US5712374 (D1) divulga un método de preparación de conjugados de derivados monoméricos de caliqueamicina con portadores que comprende: la mezcla de los dos compuestos, su incubación a un pH de 7-9, en una solución que contiene un aditivo que comprende un ácido carboxílico C_6-C_8 , a una temperatura de $25-37^{\circ}\text{C}$ por un periodo de 2-18 horas y su posterior purificación y que el conjugado presenta un LCF menor a 10% (*ver Resumen y Ejemplos*); 2) que las únicas diferencias que presentan entre la solicitud en estudio y D1 es el método de purificación específico (cromatográfico) del conjugado y que se reclama específicamente un conjugado de un derivado monomérico de caliqueamicina con un anticuerpo anti-CD22; 3) que al momento de la reclamación de la solicitud en estudio las técnicas cromatográficas para purificación de compuestos y conjugados eran de conocimiento de un técnico versado en la materia; 4) y que con las enseñanzas de D1 es posible extrapolar el método de conjugación divulgado a otros anticuerpos (*ver Ejemplos*) y que el documento US6183744 (D2) divulga el anticuerpo anti-CD22 y sugiere su conjugación con portadores para fines farmacéuticos (*ver Resumen y Columna 2, Párrafo 20*), los desarrollos reclamados se derivan evidentemente del estado de la técnica, a luz de las enseñanzas de D1 y D2.

Igualmente para la preparación de una composición liofilizada estable de un conjugado portador/derivado de monomérico de un fármaco citotóxico y las composiciones que se obtienen, ya que se trata de un procedimiento habitual para un técnico versado en la materia, sin requerir de experimentación minuciosa, luego de desarrollar un conjugado como el descrito.

Por lo anterior, los desarrollos reclamados se consideran carentes de actividad inventiva y por lo tanto no cumplen con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5712374	1-206	Nivel Inventivo
D2	US6183744	1-206	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No. 518	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202081
------------------------------------	---