

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 71553

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-50507A

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 25 de mayo de 2006, con el N° 06-050507-A-00000-0000, por la sociedad Merck Patent GMBH, a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS SÓLIDAS DE ANTICUERPOS ANTI-EGFR", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2004/012837 del 12 de noviembre de 2004.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 569 del 31 de octubre de 2006, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 07796 y notificado por fijación en lista el 18 de mayo de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 100 y 101 reverso del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 06-050507-A-00003-0000 del 26 de septiembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 4 (Fl. 109) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 4 contenidas en el folio 109, no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6.1. Objeto de la invención

El problema resuelto por la invención consiste en obtener formulaciones de anticuerpos con una concentración alta y que presenten mayor estabilidad. Para resolver este problema la solicitud en estudio suministra formas precipitadas de anticuerpo monoclonal Mab C225 (cetuximab), también se suministra la composición que contiene dicho anticuerpo en forma sólida y un proceso de

Página 1 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 71553

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-50507A

obtención por precipitación de las formas sólidas de los anticuerpos.

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir, el 29 de noviembre de 2003.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Amersham Biosciences	"Antibody purification handbook"	2002
D2	US 6,217,866	"Monoclonal antibodies specific to human epidermal growth factor receptor and therapeutic methods employing same"	17/04/2001

El documento D1 divulga diversas técnicas de purificación de anticuerpos, entre otras por precipitación usando diferentes agentes (Fl. 97).

El documento D2 divulga líneas celulares de hibridoma produciendo anticuerpos monoclonales específicos al receptor del factor de crecimiento epidermal. Los anticuerpos son capaces de inhibir el crecimiento de células tumorales humanas expresando receptores del factor de crecimiento epidermal (resumen)¹.

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"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"*.

En el presente caso, el método reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un proceso para la preparación de un cristal de Mab C225 (cetuximab) el cual resulta en una proteína de anticuerpo biológicamente activa a través de la disolución o suspensión del mismo en un medio acuoso, caracterizado en que al anticuerpo monoclonal Mab C225 (Cetuximab) es disuelto o suspendido en una solución acuosa donde un reactivo de precipitación es añadido en presencia de un buffer un pH entre 4 y 10, y a una temperatura entre -10°C y 40°C; donde dicho reactivo de precipitación es seleccionado de un*

¹ www.google.com/patents ingresar 6217866

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 71553

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-50507A

grupo que consiste en:

- a. *etanol a una concentración en el rango de 0.1 a 99,9% v/v,*
- b. *citrato trisódico dihidratado a una concentración en el rango de 0,1 a 1,5 M,*
- c. *sulfato de amonio a una concentración en el rango de 0,1 a 4,5 M,*
- d. *y fosfato de potasio a una concentración en el rango de 0,1 a 1,2 M" (Fl. 109).*

En relación con la reivindicación 1, esta oficina hace la precisión que de acuerdo con la descripción los reactivos de precipitación son entre otros etanol y sulfato de amonio, mientras que el citrato trisódico dihidratado y el fosfato de potasio corresponden a la sal y el buffer usado (Fls.87 y 88). Así, de acuerdo con el ejemplo 2 de la solicitud se realiza precipitación del anticuerpo con sulfato de amonio como reactivo de precipitación en buffer fosfato 10mM, pH 8.0 (Fls. 90 y 91). El ejemplo 3 realiza precipitación del anticuerpo con etanol, como reactivo de precipitación y buffer citrato 10mM, pH 5.5 (Fl. 91). De esta manera, se entiende que los reactivos de precipitación reclamados corresponden a etanol en buffer citrato ó sulfato de amonio en buffer fosfato.

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de características técnicas

Característica esencial	D2	D1
Procedimiento para preparación de un cristal de anticuerpo anti-EGFR: -disolver o suspender anticuerpo Mab C225 (cetuximab) 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	Procedimiento para purificar el anticuerpo anti-EGFR (obteniendo cristales): -disolver o suspender proteína del anticuerpo cetuximab en medio acuoso; -añadir sulfato de amonio; pH 7.5 y temperatura 4°C, buffer Tris pH 8.0 -separar producto precipitado por centrifugación (Ej. 3)	Protocolos para purificar anticuerpos: -estabilizar la proteína -adicionar sulfato de amonio, buffer Tris-HCl, pH 8 -separación del precipitado (granulado) (Fl. 98)
Reactivo precipitación seleccionado de: -etanol a una concentración en el rango de 0.1 a 99.9% v/v, -citrato trisódico dihidratado a una concentración en el rango de 0,1 a 1,5 M, -sulfato de amonio a una concentración en el rango de 0,1 a 4,5 M, -fosfato de potasio a una concentración en el rango de 0,1 a 1,2 M	Precipitado con sulfato de amonio a una concentración de 45% (v/v) (Col. 13 líneas 29-30).	Precipitado por PEG ó sulfato de amonio en una concentración de 100 gr en 100 ml de agua destilada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 71553

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-50507A

El documento D2 divulga anticuerpos monoclonales y líneas celulares de hibridoma contra EGFR humano los cuales son capaces de inhibir el crecimiento de células tumorales humanas que expresan el EGFR (resumen documento D2). Este documento revela la forma de purificación del anticuerpo por precipitación con sulfato de amonio, a una temperatura de 4°C y pH 7.5. La separación del precipitado se hace por centrifugación. Este documento también plantea que se pueden hacer purificaciones adicionales por cromatografía de afinidad o filtración en gel (Ej. 3 del documento D2).

Debe resaltarse que este documento divulga el anticuerpo anti-EGFR que corresponde al cetuximab, específicamente en su presentación ERBITUX®². Como es sabido este anticuerpo tiene presentación en disolución.

La diferencia entre la solicitud en estudio y el documento D2 corresponde a las concentraciones específicas que se pueden emplear con sulfato de amonio como reactivo de precipitación para obtener el anticuerpo cristalizado.

Por tanto, a partir de D2 el problema técnico objetivo que resuelve la solicitud consiste en obtener cristales del anticuerpo anti-EGFR usando una concentración ligeramente mayor de sulfato de amonio.

El efecto que logra esta diferencia, de acuerdo con el solicitante es obtener los procedimientos específicos para lograr la cristalización del anticuerpo anti-EGFR.

Sin embargo, el documento D1 indica detalladamente los protocolos usados con diferentes agentes para hacer la precipitación de un anticuerpo, mencionando las concentraciones necesarias del anticuerpo y las condiciones experimentales en que se realiza (Pág. 18-20). Entre otros agentes se mencionan: sulfato de amonio, ácido caprílico, PEG.

El sulfato de amonio, se utiliza en una solución que presenta una concentración de 100 gr de sulfato de amonio por cada 100 ml de agua destilada.

A partir de esta divulgación, es evidente que los protocolos para precipitación son conocidos por la persona del oficio normalmente versada en la materia y son aplicables a distintos anticuerpos. De esta manera, no se demuestra que el solicitante haya tenido que hacer una modificación sustancial para obtener el precipitado del anticuerpo anti-EGFR, sino que realizó una estandarización de la técnica usando los mismos reactivos.

De esta manera, a partir del documento D1 se había obtenido la forma de purificación con diversos agentes de precipitación del anticuerpo, tal como el anticuerpo divulgado en el documento D2 el cual también enseña la forma de precipitación del mismo, haciendo obvia la realización obtenida en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio.

² Ficha técnica ERBITUX. Bristol-Myers Squibb Company, Pág. 18. US Patent No. 6,217,866.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 71553

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-50507A

Adicionalmente, la solicitud reclama una composición farmacéutica que comprende por lo menos un cristal obtenido mediante un proceso según la reivindicación 1 y los excipientes y/o adyuvantes (reivindicación 2).

Sobre esta reivindicación, se hace la claridad que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 2 no puede ser reclamada por el proceso de preparación de un cristal definido en la reivindicación 1, puesto que una composición debe ser caracterizada a partir de cada uno de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos, no por un proceso para obtener un cristal, que en este caso sería uno solo de los elementos que conforma la composición.

Por otra parte, la descripción divulga el proceso de obtención de formas sólidas de un anticuerpo cetuximab, sin embargo la solicitante omite la caracterización completa a partir de sus elementos esenciales, tales como: los parámetros de cristalinidad medidos mediante técnicas como: DRX monocristal o en polvo y métodos de análisis térmico TGA, DTA, DSC, y otras técnicas complementarias que aporten información estructural del compuesto (espectroscopía Raman e IR o espectroscopía RMN-C13), así como del problema técnico que pretende resolver la invención y de los demás elementos característicos asociados a la red cristalina, tal es el caso de las dimensiones de la unidad de celda y del hábito cristalino que le permitan a la persona versada en la materia comprender el aporte de la invención al estado de la técnica. De esta manera, se considera insuficiente la información revelada por la solicitud para aceptar la reclamación del cristal. En este orden de ideas y teniendo en cuenta que la información sobre la caracterización del cristal está ausente en la solicitud, aunque la solicitante afirme que la forma sólida del anticuerpo es cristalino, esta forma sólida se considera igual a la del cetuximab conocido (sólido precipitado).

Así, la divulgación dada en el documento D2 que indica la composición terapéutica que contiene el anticuerpo cetuximab (ejemplo IX; reivindicaciones) y su uso combinado con otros agentes, permitía a la persona del oficio normalmente versada en la materia hacer el desarrollo de la composición farmacéutica que contiene el anticuerpo Mab C225 (cetuximab) en su forma precipitada.

De esta manera, el documento D2 afecta el nivel inventivo de la composición reclamada en las reivindicaciones 2 a 4 (Fl. 109), haciendo que incumpla el artículo 18 de la D486.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual el documento D2 falla en divulgar el cristal de Cetuximab, y falla en divulgar el proceso de preparación del cristal (Fl.105), esta oficina no encuentra procedente este argumento por cuanto el documento D2 divulga un anticuerpo anti-EGFR, que es el mismo tipo de anticuerpo que el cetuximab. Adicionalmente, dada las coincidencias en los pasos de preparación de las formas sólidas del anticuerpo y las condiciones de obtención del mismo (temperatura, pH, concentración de anticuerpo), no hay evidencia que dichos precipitados obtenidos sean diferentes.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera

Página 5 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 71553

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-50507A

alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

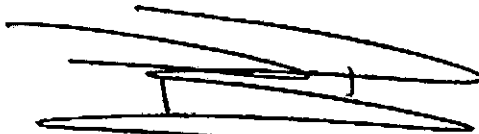
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMAS SÓLIDAS DE ANTICUERPOS ANTI-EGFR".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Merck Patent GMBH, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 26 Nov 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
cavelier@cavelier.com

Elaboró: Natalia Lamprea Bermudez ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓