

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEF
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COME
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-112351- -00022-0000

Fecha: 2012-05-07 12:19:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 13

Ref: Expediente No. **05-112.351**
Patente de Invención: **“AGENTES CITOTOXICOS
MEJORADOS QUE COMPRENDEN
NUEVOS MAITANSINOIDES”**
Solicitud Internacional: **PCT/US2004/013314**
Titular: **IMMUNOGEN, INC.**

**RECURSO DE REPOSICIÓN CONTRA LA
RESOLUCIÓN No. 21691 DE 16 DE ABRIL DE 2012,
NOTIFICADA EL 27 DE ABRIL DE 2012**

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., con la Oficina 506 de la Carrera 7 No. 74-64 de ésta ciudad, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la sociedad **IMMUNOGEN, INC.**, domiciliada en 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts 02451, Estados Unidos de America; debidamente reconocido por su despacho y encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal, por medio del presente escrito interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución No. 21691 de 16 de Abril de 2012, notificada el 27 de Abril de 2012; con el propósito que sea revocada y en su lugar proferida otra, en que se **OTORGUE** el privilegio de la Patente de Invención denominado: **“AGENTES CITOTOXICOS MEJORADOS QUE COMPRENDEN NUEVOS MAITANSINOIDES”**, conforme a lo siguiente:



I. MOTIVOS DE INCONFORMIDAD.-

Base de la Negativa

Mediante la Resolución objeto del presente recurso, su despacho niega el privilegio de patente de invención denominada: **“AGENTES CITOTOXICOS MEJORADOS QUE COMPRENDEN NUEVOS MAITANSINOIDES”**,

solicitado por mí representada la sociedad **IMMUNOGEN, INC.**; al considerar que no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Nos permitimos respetuosamente indicar que no compartimos la interpretación realizada por el examinador con respecto a los documentos citados, en los cuales se fundamentó el rechazo de la presente solicitud, interpretación errada teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

1. La presente invención se refiere a compuestos derivados de maitasínoides que presentan una actividad citotóxica, así como a su procedimiento de síntesis.
2. Los documentos relevantes del estado de la técnica citados en el examen y en la Resolución denegatoria de la presente solicitud son:

D1 US 6,441,163

D2 US 5,208,020

D3 WO 01/24763

La Resolución reconoce que la presente invención es nueva sobre los mencionados documentos, en virtud del sustituyente Y de los compuestos reivindicados.

Sin embargo, la Resolución concluye que, a pesar de la diferencia en dicho sustituyente Y, el efecto técnico de esta diferencia no se puede determinar ya que a lo largo de la solicitud se revela una actividad citotóxica, que es igual a la de las anterioridades citadas.

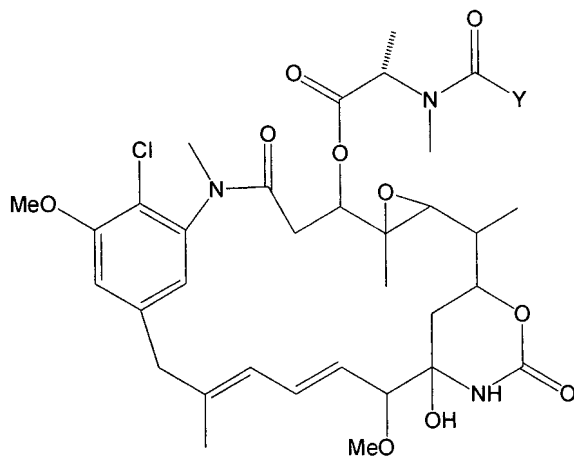
De esta manera la Resolución considera que la solución al problema técnico planteada por la presente solicitud, es una derivación evidente de los compuestos de la técnica anterior a la cual pudiera llegar un experto en el campo técnico de manera obvia, ya que el solicitante no ha demostrado un efecto sorprendente o mejorado de los compuestos reivindicados con respecto a los divulgados en los documentos D1-D3.

II. La presente invención Sí es inventiva conforme al Artículo 18 de la Decisión Andina 486 en vista del estado de la técnica, incluyendo los documentos citados en la Resolución Denegatoria 21691.

Frente las alegaciones anteriores, discrepamos respetuosamente. En tanto que los compuestos reivindicados son citotóxicos, como lo son también los divulgados en el estado de la técnica, el efecto mejorado o sorprendente que no ha reconocido la Resolución, está en que estos compuestos tienen una citotoxicidad inesperadamente superior en comparación con los compuestos previamente conocidos.

En la respuesta a la acción oficial emitida anteriormente para esta solicitud, el solicitante claramente puntualizó que los compuestos reivindicados (DM3, DM4, DM3-PYME y PYME-DM4) tuvieron actividad anti-tumoral inesperadamente mejorada en comparación con los compuestos de la técnica anterior, y señaló que los ejemplos que se proporcionan en la solicitud claramente demostraban este efecto sorprendente. El examinador parece haber ignorado o pasado por alto estos datos, lo que lo llevó a no considerar los méritos de la invención y a arribar a la conclusión errónea de que los compuestos reivindicados son sólo derivados de maitansinoides alternativos que son citotóxicos.

Para mayor conveniencia, a continuación describimos las estructuras de los compuestos usados en los ejemplos y reivindicados en la presente solicitud, junto con la estructura de DM1. Todos los compuestos se pueden describir mediante referencia a la fórmula 4, en la reivindicación 1.

**(4)**

donde:

Y representa $(CR_7R_8)_l(CR_5R_6)_mCR_1R_2SZ$

El compuesto **4a** o DM3: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, R_5 , R_6 , R_7 , and $R_8 = H$; $l = 1$, $m = 1$, $n = 0$ y $Z = H$.

El compuesto **4b** o DM4: R_1 and $R_2 = CH_3$, R_5 , R_6 , R_7 , and $R_8 = H$; $l = 1$, $m = 1$, $n = 0$, y $Z = H$.

El compuesto **4c** o DM3-SMe: $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, R_5 , R_6 , R_7 , and $R_8 = H$; $l = 1$, $m = 1$, $n = 0$ y $Z = SCH_3$.

El compuesto **4e** o DM4-SMe: R_1 and $R_2 = CH_3$, R_5 , R_6 , R_7 , and $R_8 = H$; $l = 1$, $m = 1$, $n = 0$ y $Z = SCH_3$.

El compuesto **1** del estado de la técnica o DM1: $R_1 = H$, $R_2 = H$, R_5 , R_6 , R_7 , y $R_8 = H$, $l = 1$, $m = 1$, $n = 0$ y $Z = H$. De hecho, en todos los compuestos del estado de la técnica, R_1 y R_2 , que son los sustituyentes adyacentes al grupo tiol o disulfuro en Y, son H.

LOS EJEMPLOS DE LA DESCRIPCIÓN DEMUESTRAN LA SUPERIORIDAD TÉCNICA DE LA PRESENTE INVENCION

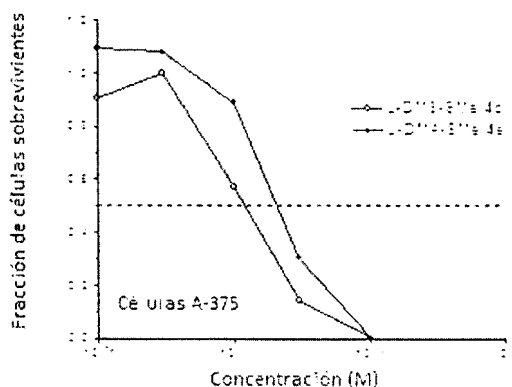
A) El Ejemplo 5a demuestra la citotoxicidad inesperadamente superior de DM3, DM3-DM3-SMe y DM4-SMe en comparación con DM1.

En este ejemplo, las diferentes líneas celulares se incubaron con diferentes concentraciones de DM3, DM3-SME, SME-DM4 ó DM1. Los resultados de las mediciones de la citotoxicidad *in vitro* de los nuevos maitansinoides de la presente invención se muestran en las Figuras 4a a 4d, que reproducimos a continuación.

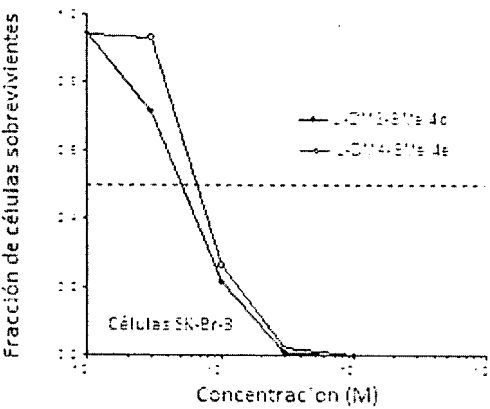
Los nuevos maitansinoides **4c** y **4e**, que llevan puentes disulfuro impedidos, son altamente citotóxicos hacia ambas líneas celulares ensayadas, a saber, SK-BR-3 y 375-A, con valores de IC_{50} que se encuentran en el intervalo desde 7×10^{-12} M hasta $2,5 \times 10^{-11}$ M. De esta manera, la incorporación de sustituyentes alquilo sobre el carbono que lleva el residuo disulfuro preservó la alta potencia citotóxica. El maitansinoide **4a** de la presente invención, que contiene el tiol estéricamente impedido, es de 30 a 50-veces más potente que el maitansinoide **1** correspondiente, no impedido, descrito previamente. En consecuencia, la incorporación de sustituyentes alquilo sobre el átomo de carbono que lleva el residuo tiol mejora considerablemente y de forma inesperada la potencia.

FIGURA 4

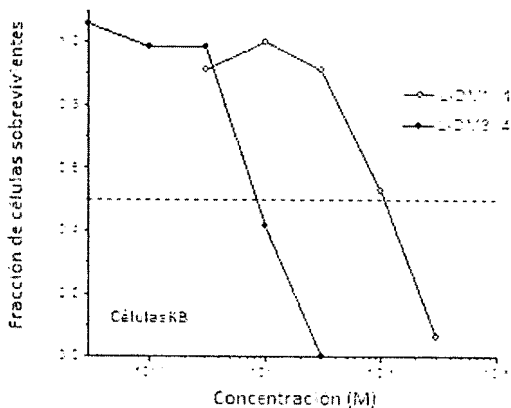
a) Citotoxicidad *in vitro* hacia las células A-375



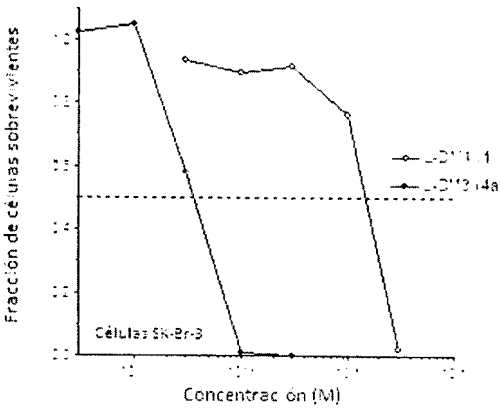
b) Citotoxicidad *in vitro* hacia las células SK-Br-3



c) Citotoxicidad *in vitro* hacia las células KB



d) Citotoxicidad *in vitro* hacia las células SK-Br-3



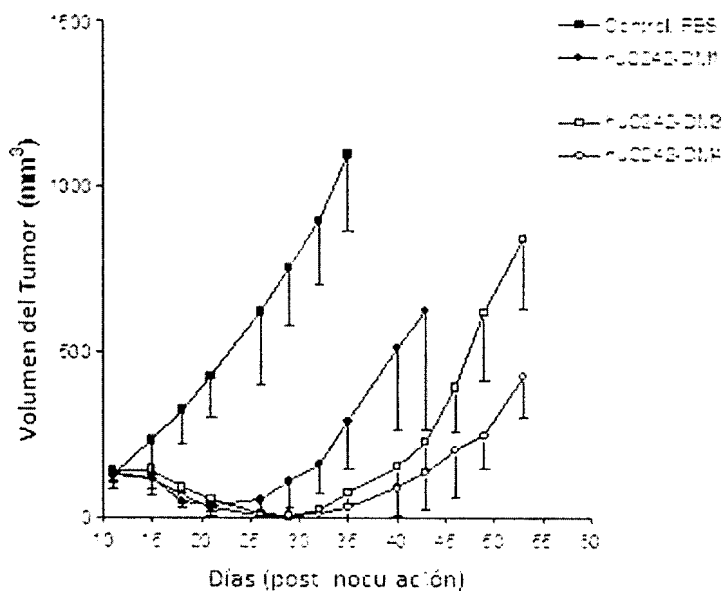
B) El Ejemplo 6 demuestra la eficacia inesperadamente superior *in vivo* de los conjugados de anticuerpos y maitansinoides DM3 y DM4 en comparación con los conjugados de DM1, contra xenotrasplantes de HT-29 en ratones SCID.

Los ratones se inocularon con células de carcinoma de colon y los tumores se cultivaron durante 11 días hasta un tamaño promedio de 100 mm³. Los animales entonces se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos. El primer grupo recibió el conjugado huC242-DM1. El segundo grupo recibió el conjugado huC242-DM3. El tercer grupo recibió el conjugado huC242-DM4. Un cuarto grupo de animales sirvió como control y recibieron PBS usando el mismo programa de tratamiento que los grupos de 1-3.

El tamaño de los tumores se midió dos veces por semana, y los volúmenes tumorales se calcularon con la fórmula: volumen tumoral = $\frac{1}{2}$ (largo x ancho x alto). El peso de los animales también se midió dos veces por semana. Los resultados se muestran en la Figura 7, que se reproduce a continuación. Como se muestra en la Figura 7, los tumores en el grupo de ratones del control crecieron hasta un tamaño de casi 1000 mm³ en 35 días. El tratamiento con huC242-DM1 resultó en un retraso en el crecimiento del tumor de 18 días, mientras que los conjugados hechos con los maitansinoides **4a** y **4b** de la presente invención, fueron significativamente más eficaces e inesperadamente prolongaron el retraso en el crecimiento del tumor hasta los 28 días y 36 días, respectivamente.

FIGURA 7

Eficacia *in vivo* de los conjugados huC242-maitansinoide (xenotrasplantes de HT-29)

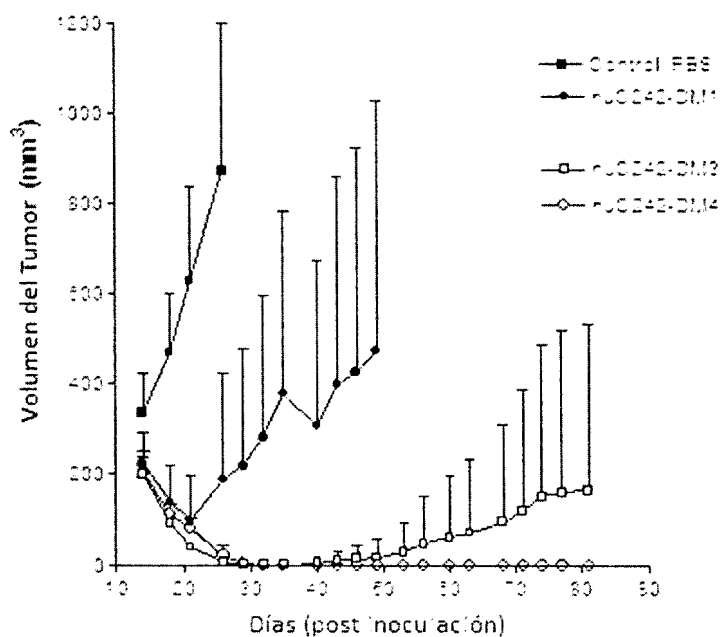


C) El Ejemplo 7 demuestra la eficacia inesperadamente superior *in vivo* de los conjugados de anticuerpos con los maitansinoides DM3 y DM4 en comparación con los conjugados de DM1, contra los xenotrasplantes de COLO 205 en ratones SCID, en una manera análoga al Ejemplo 6.

Los resultados se muestran en la Figura 8, que se reproduce a continuación. La Figura 8 muestra que los tumores en el grupo de ratones del control crecieron hasta un tamaño de casi 900 mm³ en 24 días. El tratamiento con huC242-DM1 resultó en un retraso en el crecimiento del tumor de 20 días, mientras que el conjugado hecho con el maitansinoide **4a** de la presente invención fue considerablemente más eficaz y causó regresiones completas del tumor permanente a los 45 días. Inesperadamente, el tratamiento hecho con el conjugado del maitansinoide **4b** de la presente invención fue incluso más eficaz, resultando en la cura de todos los animales tratados.

FIGURA 8

Eficacia *in vivo* de los Conjugados huC242-maitansinoide (xenotrasplantes COLO-205)

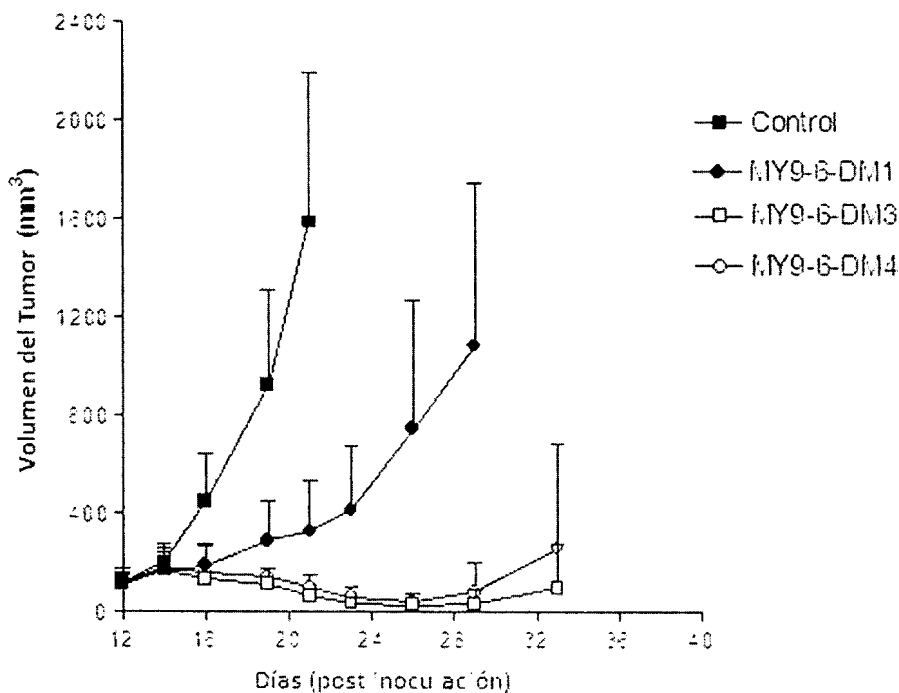


D) De manera similar, el **Ejemplo 8 demuestra la eficacia inesperadamente superior *in vivo*** de los conjugados de anticuerpos con los maitansinoides DM3 y DM4 en comparación con los conjugados de DM1, contra los xenotrasplantes de HL-60 en ratones SCID.

Los resultados se muestran en la Figura 9, que se reproduce a continuación. La Figura 9 muestra que los tumores en el grupo de ratones del control crecieron rápidamente hasta un tamaño de casi 1600 mm³ en 21 días. El tratamiento con MY9-6-DM1 resultó en un retraso en el crecimiento del tumor de aproximadamente 5 días, mientras que con los conjugados hechos con los maitansinoides 4a y 4b de la presente invención, fueron significativamente más eficaces, prolongando el retraso en el crecimiento del tumor hasta más de 20 días.

FIGURA 9

Eficacia de los conjugados MY-9-6-maitansinoide (xenotrasplantes HL60)

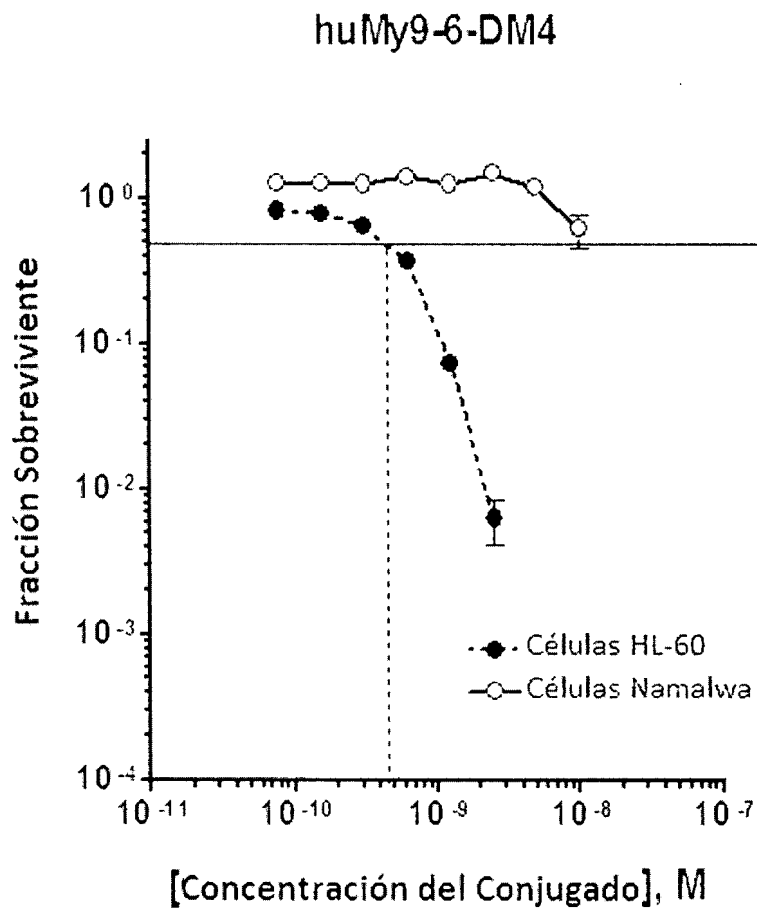


E) El Ejemplo 11 demuestra la eficacia inesperadamente superior *in vivo* de los conjugados de anticuerpos con los maitansinoides DM3 y DM4 en comparación con los conjugados de DM1, contra xenotrasplantes del tumor humano HL-60 en ratones SCID.

La eficacia de huMy9-6-DM4 se comparó con la de huMy9-6-DM1. Como se muestra en la Figura 10 que se reproduce a continuación, se encontró de forma inesperada que huMy9-6-DM4 fue más eficaz que huMy9-6-DM1. HuMy9-6-DM4 mantuvo los animales en remisión completa (RC) durante casi sesenta días, mientras que los animales tratados con huMy9-6-DM1 recayeron después de unos 20 días en RC.

FIGURA 10

Análisis de citotoxicidad *in vitro*: actividad de HuMy9-6-DM4 hacia las células HL-60 antígeno positivas y las células Namalwa antígeno negativas.



En vista de los resultados mostrados en los ejemplos de la descripción de la presente solicitud, reproducidos previamente, se demuestra el efecto mejorado y sorprendente que el cambio estructural de los compuestos reivindicaciones provocan en la citotoxicidad sobre las líneas celulares y/o los tumores ensayados, tanto “*in vitro*” como “*in vivo*”.

Por lo tanto, la conclusión de la Resolución de que el solicitante no ha demostrado el efecto mejorado o sorprendente de los compuestos reivindicados sobre los compuestos del estado de la técnica es simplemente incorrecta. Respetuosamente pedimos reconsideración de esta conclusión.

En consecuencia los compuestos maitansinoides reivindicados en la presente solicitud, así como los procesos de preparación de los mismos son claramente inventivos, por lo que su patentabilidad debe ser reconocida.

III. CONCLUSIÓN

La presente invención es patentable según lo establecido en la Decisión Andina 486, ya que todas las interferencias citadas en la Resolución impugnada han sido analizadas y superadas.

IV. PETICIONES.-

a) Pretensión Principal.

De acuerdo a lo señalado en el transcurso de este recurso, solicito respetuosamente a su despacho, tener en cuenta los argumentos anteriormente propuestos y con base a ello, proceder con la concesión de la Patente de Privilegio de Invención, denominada **“AGENTES CITOTOXICOS MEJORADOS QUE COMPRENDEN NUEVOS MAITANSINOIDES”**.

b) Pretensiones Subsidiarias.

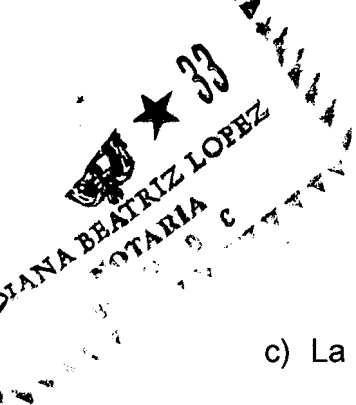
1).- REVOCAR la Resolución No. 21691 de 27 de Abril de 2012, y en su lugar proferir otra en la que otorguen en forma parcial las reivindicaciones solicitadas, todo de conformidad con los documentos que hacen parte esencial del trámite.

2).- REVOCAR la Resolución No. 21691 de 27 de Abril de 2012, y en su lugar proferir otra en la que sí su Despacho, no obstante la claridad de la invención, considera que es necesaria alguna precisión, se requiera a mi representada para que presente las explicaciones pertinentes, pues reiteramos que la invención solicitada encaja dentro de las normas vigentes, por lo tanto en aras de los principios de equidad y justicia deberá ser otorgada, como respetuosamente lo solicito.

V. PRUEBAS.-

a) Todos y cada uno de los documentos que reposan en el expediente citado en la referencia.

b) Resolución No. 21691 de 27 de Abril de 2012.



c) La actuación surtida.

VI. FUNDAMENTOS DE DERECHO.-

Las disposiciones legales que invoco como fundamento para promover el presente recurso son los artículos 14, 16, 18, y 34 y demás aplicables de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, Artículo 51, 52 y demás normas aplicables del Código Contencioso Administrativo, y en las demás disposiciones vigentes.

VII. OPORTUNIDAD.-

La Resolución recurrida fue notificada el 27 de Abril de 2012, por lo tanto me encuentro dentro de la debida oportunidad legal, consagrada en el Código Contencioso Administrativo.

VII.- NOTIFICACIONES.-

Mí representada y el suscrito recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado, situada en la Carrera 7 No. 74-64 de Bogotá.

Atentamente,

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD. 4134

NOTARIA 

DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

PRESENTACION PERSONAL

ANTE LA NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

El anterior documento fue presentado por

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

Quien se identificó con:

CC. No. 17.192.062 de BOGOTA D.C.

y la Tarjeta Profesional No.: **500.07.CSJ**

y declaró que la firma y huella que aparece en el presente documento son suyas.

BOGOTA D.C. 07/05/2012 11:44 a.m



DIANA BEATRIZ LOPEZ DURAN

NOTARIA 33 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

Func.o: **CLAIRE NUVAN**

REPUBLICA DE COLOMBIA

33 ★  ★ 33

EL DECLARANTE

Autorizó el anterior reconocimiento

DIANA BEATRIZ LOPEZ

FIRMA:

HUELLA
NOTARIA
BOGOTA. D C

