

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	08-019768A
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	0.1 06 6 9
	Folios	8

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
		Capítulo II	☐
No. Solicitud Internacional	PCT/US2006/031653		
Fecha de Presentación Internacional	14/Agosto/2006		

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 4 a 70	23/Mayo/2012
Reivindicaciones:	Folios 71 a 75	23/Mayo/2012
Prioridad:	US 60/710,858	24/Agosto/2005
	US 60/797,713	4/Mayo/2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Presentación de Solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 07-19768A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Expediente 08-019768A 1er Art 45

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Proceso para preparar conjugados de anticuerpo y maytansinoide".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar métodos mejorados para preparar composiciones de conjugados de agente de unión celular-agente citotóxico.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para preparar un conjugado de agente de unión celular-agente citotóxico que comprende cuatro etapas.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 47/48

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 7 no son concisas porque utilizan las expresiones: "un agente de unión", "un reactivo de reticulación bifuncional", "un agente citotóxico", "un anticuerpo", "un maytansinoide", lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Por demás se recuerda al solicitante que esta manera de reclamar no es apropiada, porque los elementos se están definiendo por su función o uso, sin establecer su estructura, lo cual no define inequívocamente un componente como tal. En el caso de un anticuerpo, éste se debe definir por la secuencia de sus regiones determinantes de complementariedad (CDRs).

Las reivindicaciones 1, 4 y 5 utilizan el término "aproximadamente", el cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

1° Proceso para preparar un conjugado de agente de unión celular-agente citotóxico, donde el agente de enlace celular es un anticuerpo: reivindicaciones 1 – 25, parcialmente.

2° Proceso para preparar un conjugado de agente de unión celular-agente citotóxico, donde el agente de enlace celular es seleccionado del grupo que consiste de interferones, interleuquina 2 (IL-2), interleuquina 3 (IL-3), interleuquina 4 (IL-4),

Expediente 08-019768A 1er Art 45

interleuquina 6 (IL-6), insulina, EGF, TGF- α , FGF, G-CSF, VEGF, MCSF, GM-CSF, y transferrina: reivindicaciones 1 – 25, parcialmente.

No se guarda un concepto común inventivo porque los Grupos 1 y 2 están dirigidos a agentes de unión celular que son estructuralmente diferentes. Igualmente el proceso para preparar un conjugado de agente de unión celular-agente citotóxico, donde el agente de enlace celular es un anticuerpo y que comprende las etapas de: (a) poner en contacto un agente de unión celular con un reactivo de reticulación bifuncional para adherir de forma covalente un ligador al agente de unión celular y preparar por lo tanto una primer mezcla que comprende agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos, (b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración de adsorción, o cromatografía de adsorción, y preparar por lo tanto una primer mezcla purificada de agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos, (c) conjugar un agente citotóxico a los agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos en la primer mezcla purificada al hacer reaccionar los agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos con un agente citotóxico en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (i) un agente de unión celular acoplado químicamente a través del ligador al agente citotóxico, (ii) un agente citotóxico libre, y (iii) subproductos de reacción, y (d) someter la segunda mezcla a precipitación selectiva, filtración de adsorción, o cromatografía de adsorción para purificar los agentes de unión celular acoplados químicamente a través de los ligadores al agente citotóxico a partir de los otros componentes de la segunda mezcla y preparar por lo tanto una segunda mezcla purificada de los agentes de unión celular acoplados químicamente a través de los ligadores al agente citotóxico, con la condición que si la primer mezcla se somete a filtración de flujo tangencial en la etapa (b), la segunda mezcla no se somete a cromatografía de adsorción en la etapa (d) ya era conocidos en los documentos D1 y D2, por lo que las características técnicas especiales no se encuentran unidas por un concepto común inventivo.

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

7. 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: Agosto 24 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	<u>WO 03/057163</u>	Methods for preparing immunoconjugates	17/Julio/2003
D2	<u>WO02098897</u>	Modified antibodies to prostate-specific membrane antigen and uses thereof	12/Diciembre/2002

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03057163&KC=&FT=E&locale=en_EP divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo c242 con el

maytansinoide DM1 que comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un ligante que contiene un enlace disulfuro con el anticuerpo, b) remover el ligante que no ha reaccionado usando filtración de flujo tangencial, c) conjugar el anticuerpo modificado con el maytansinoide y d) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía (ejemplos 1 y 2 y reivindicaciones 1 – 9).

D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_gb&FT=D&date=20021212&CC=WO&NR=02098897A2&KC=A2 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo de J591 con el maytansinoide DM1 que comprende las etapas de: a) concentrar el anticuerpo utilizando filtración de flujo tangencial, b) Modificar el anticuerpo con SPP, c) purificar el anticuerpo modificado utilizando cromatografía, d) conjugar el anticuerpo modificado con el maytansinoide DM1, e) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía, y f) concentrar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide utilizando filtración de flujo tangencial (Pág. 160, ejemplo 15).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1

La **reivindicación 1** consiste en un proceso para preparar un conjugado de agente de unión celular-agente citotóxico que comprende las etapas de:

- (a) poner en contacto un agente de unión celular con un reactivo de reticulación bifuncional para adherir de forma covalente un ligador al agente de unión celular y preparar por lo tanto una primer mezcla que comprende agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos,
- (b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración de adsorción, o cromatografía de adsorción, y preparar por lo tanto una primer mezcla purificada de agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos,
- (c) conjugar un agente citotóxico a los agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos en la primer mezcla purificada al hacer reaccionar los agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos con un agente citotóxico en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (i) un agente de unión celular acoplado químicamente a través del ligador al agente citotóxico, (ii) un agente citotóxico libre, y (iii) subproductos de reacción, y
- (d) someter la segunda mezcla a precipitación selectiva, filtración de adsorción, o cromatografía de adsorción para purificar los agentes de unión celular acoplados químicamente a través de los ligadores al agente citotóxico a partir de los otros componentes de la segunda mezcla y preparar por lo tanto una segunda mezcla purificada de los agentes de unión celular acoplados químicamente a través de los ligadores al agente citotóxico,

con la condición que si la primer mezcla se somete a filtración de flujo tangencial en la etapa (b), la segunda mezcla no se somete a cromatografía de adsorción en la etapa (d).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para preparar un conjugado de agente de unión celular-agente citotóxico que comprende las etapas de: a) poner en contacto un agente de unión celular con un reactivo de reticulación bifuncional para adherir de forma covalente un ligador al agente de unión celular y preparar por lo tanto una primer mezcla que comprende agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos,	Un proceso para preparar un conjugado de agente de anticuerpo-maytansinoide que comprende las etapas de: 1) hacer reaccionar un ligante que contiene un enlace disulfuro con el anticuerpo (Pág. 6, líneas 18-33 y reivindicaciones 1-9)	Un proceso para preparar un conjugado de agente de anticuerpo-maytansinoide que comprende las etapas de: 1) concentrar el anticuerpo utilizando filtración de flujo tangencial, 2) Modificar el anticuerpo con SPP, (Pág. 160, párrafos 442 y 443)
b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración de adsorción, o cromatografía de adsorción, y preparar por lo tanto una primer mezcla purificada de agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos,	2) remover el ligante que no ha reaccionado usando filtración de flujo tangencial (Pág. 6, líneas 34-37 y reivindicaciones 1-9)	3) purificar el anticuerpo modificado utilizando cromatografía de filtración en gel, (Pág. 161, párrafo 443)
c) conjugar un agente citotóxico a los agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos en la primer mezcla purificada al hacer reaccionar los agentes de unión celular que tienen ligadores unidos a estos con un agente citotóxico en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (i) un agente de unión celular acoplado químicamente a través del ligador al agente citotóxico, (ii) un agente citotóxico libre, y (iii) subproductos de reacción, y	4) conjugar el anticuerpo modificado con el maytansinoide, en un pH aproximado de 6.0 a 6.5; y (Pág. 7, líneas 15-27 y reivindicaciones 1-9)	5) conjugar el anticuerpo modificado con el maytansinoide DM1 en un pH de 6.0, (Pág. 161, párrafo 443)
d) someter la segunda mezcla a precipitación selectiva, filtración de adsorción, o cromatografía de adsorción para purificar los agentes de unión celular acoplados	4) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía de intercambio iónico (ejemplos 1 y 2 y	5) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía, y 6) concentrar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide utilizando filtración de flujo

químicamente a través de los ligadores al agente citotóxico a partir de los otros componentes de la segunda mezcla y preparar por lo tanto una segunda mezcla purificada de los agentes de unión celular acoplados químicamente a través de los ligadores al agente citotóxico, con la condición que si la primer mezcla se somete a filtración de flujo tangencial en la etapa (b), la segunda mezcla no se somete a cromatografía de adsorción en la etapa (d).	reivindicaciones 1-9)	tangencial (ejemplo 15, Pág. 160). (Pág. 161, párrafo 443).
---	-----------------------	--

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo c242 con el maytansinoide DM1 que comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un ligante que contiene un enlace disulfuro con el anticuerpo, b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial para remover el ligante que no ha reaccionado, c) conjugar el anticuerpo modificado con el maytansinoide en un pH entre aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.5 y d) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía de intercambio iónico (ejemplos 1 y 2 y reivindicaciones 1 – 9). D1 también divulga que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo monoclonal humanizado (Pág. 3, líneas10-16). Así mismo, D1 divulga agentes reguladores como regulador de citrato en la etapa de purificación del anticuerpo modificado (Pág. 4, líneas 5 y 6).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso de D1 consiste en que en la solicitud, existe la condición que si la primer mezcla se somete a filtración de flujo tangencial en la etapa (b), la segunda mezcla no se somete a cromatografía de adsorción en la etapa (d).

D2 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo deJ591 con el maytansinoide DM1 que comprende las etapas de: a) concentrar el anticuerpo utilizando filtración de flujo tangencial, b) Modificar el anticuerpo con SPP, c) purificar el anticuerpo modificado utilizando cromatografía, d) conjugar el anticuerpo modificado con el maytansinoide DM1 en un pH 6.0, e) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía, y f) concentrar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide utilizando filtración de flujo tangencial (Pág. 160 y 161, ejemplo 15). D2 también divulga que la reacción de conjugación es llevada a cabo a pH 6.0 y en una solución de sacarosa al 10% (Pág. 161, líneas 6 y 13).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso de D2 consiste en que en la solicitud, la etapa (b) se lleva a cabo utilizando filtración de

flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración de adsorción, o cromatografía de adsorción, y en la etapa (d) se utiliza precipitación selectiva, filtración de adsorción, o cromatografía de adsorción.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso reclamado en esta solicitud porque no parece presentar un mayor rendimiento, cuando si en la primer mezcla se somete a filtración de flujo tangencial en la etapa (b), la segunda mezcla no se somete a cromatografía de adsorción en la etapa (d), ni cuando es comparado con un método cromatográficos de no adsorción, según lo establecido en la descripción (Fls. 65 a 70, ejemplo 7).

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un proceso para preparar un conjugado de agente de unión celular-agente citotóxico alternativo a los ya conocidos en D1 y D2.

Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba un proceso para preparar conjugados anticuerpo-maytansinoide que comprende las etapas de: a) hacer reaccionar un ligante que contiene un enlace disulfuro con el anticuerpo, b) remover el ligante que no ha reaccionado usando filtración de flujo tangencial, c) conjugar el anticuerpo modificado con el maytansinoide en un pH entre aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.5 y d) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía de intercambio iónico, y que D2 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo de J591 con el maytansinoide DM1 que comprende las etapas de: a) concentrar el anticuerpo utilizando filtración de flujo tangencial, b) Modificar el anticuerpo con SPP, c) purificar el anticuerpo modificado utilizando cromatografía de no absorción, d) conjugar el anticuerpo modificado con el maytansinoide DM1 en un pH 6.0, e) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía de no absorción, y f) concentrar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide utilizando filtración de flujo tangencial (Pág. 160 y 161, ejemplo 15), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, optimizar de forma rutinaria la etapa de purificación del conjugado anticuerpo-maytansinoide de la etapa (d), utilizando otra técnica de purificación diferente a cromatografía de adsorción si la primer mezcla se somete a filtración de flujo tangencial, para obtener métodos alternativos para preparar composiciones de conjugados de unión celular-agente citotóxico, donde el agente celular es un anticuerpo y el agente citotóxico es un maytansinoide.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2 – 25 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

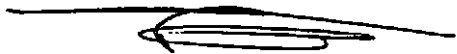
9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 03/057163	1 – 25	Nivel Inventivo
D2	WO02098897	1 – 25	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 sesenta (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 No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

~~50 JUN. 2012~~

Elaborado por: Juan David Moncaleano R. 
Revisado por: Consuelo Leguizamón L. 