

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-19768A

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 26 de febrero de 2008, con el N° 08-019768-A-00000-0000, por la sociedad Immunogen Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCESO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE ANTICUERPO Y MAYTANSINOIDE", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2006/031653 del 14 de agosto de 2006.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 604 del 29 de mayo de 2009, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°10669 y notificado por fijación en lista el 20 de junio 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 79 a 86 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° 08-019768-A-00003-0000 del 24 de octubre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 21 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó 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 21 presentadas con el escrito radicado bajo el N° 08-019768-A-00003-0000 del 24 de octubre de 2012, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-19768A

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-maytansinoide. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso que comprende métodos de purificación alternativos.

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 24 de agosto de 2005.

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	WO 03/057163	Methods for preparing immunoconjugates	17/Julio/2003
D2	WO02098897	Modified antibodies to prostate-specific membrane antigen and uses thereof	12/Diciembre/2002

El documento D1¹ divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo c242 con el maytansinoide DM1 (Ej. 1 y 2 y reivindicaciones 1 – 9).

El documento D2² divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo deJ591 con el maytansinoide DM1 (Pág. 160, Ej. 15).

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 proceso para preparar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03057163&KC=&FT=E&locale=en_EP)

[CC=WO&NR=03057163&KC=&FT=E&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03057163&KC=&FT=E&locale=en_EP)

²[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://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)

[DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_gb&FT=D&date=20021212&CC=WO&NR=02098897A2&KC=A2](http://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)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-19768A

que la reivindicación 1 se refiere a: “Un proceso para preparar un conjugado de anticuerpo-maytansinoide caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) poner en contacto un anticuerpo con un reactivo reticulador bifuncional para unir covalentemente un ligante al anticuerpo y por consiguiente preparar una primera mezcla que comprende anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos,
- b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, o cromatografía por absorción, y por consiguiente preparar una primera mezcla purificada de agentes de unión celular que tienen ligantes unidos a los mismos,
- c) conjuguar un maytansinoide a los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla purificada al hacer reaccionar los anticuerpos que tengan ligantes unidos a los mismos con un maytansinoide en una solución que tiene un pH de 4 a 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (i) anticuerpo químicamente acoplado a través del ligantes al maytansinoide, (ii) maytansinoide libre, y (iii) sub-productos de reacción, y
- d) someter la segunda mezcla a precipitación selectiva, filtración por adsorción, o cromatografía por absorción para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maytansinoide a partir de los otros compuestos de la segunda mezcla y por consiguiente preparar una segunda mezcla purificada de anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maytansinoide”.

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

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para preparar un conjugado de anticuerpo-maytansinoide que comprende las etapas de: a) poner en contacto un anticuerpo con un reactivo reticulador bifuncional para unir covalentemente un ligante al anticuerpo y por consiguiente preparar una primera mezcla que comprende anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos,	Un proceso para preparar un conjugado de agente de anticuerpo-maytansinoide que comprende las etapas de: a) 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, Párr. 442 y 443)
b) someter la primera mezcla	b) someter la primera mezcla	3) purificar el anticuerpo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-19768A

Características esenciales	D1	D2
a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, o cromatografía por absorción, y por consiguiente preparar una primera mezcla purificada de agentes de unión celular que tienen ligantes unidos a los mismos,	a filtración de flujo tangencial. (Pág. 6, líneas 34-37 y reivindicaciones 1-9)	modificado utilizando cromatografía. (Pág. 161, Párr. 443)
c) conjugar un maytansinoide a los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla purificada al hacer reaccionar los anticuerpos que tengan ligantes unidos a los mismos con un maytansinoide en una solución que tiene un pH de 4 a 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (i) anticuerpo químicamente acoplado a través del ligantes al maytansinoide, (ii) maytansinoide libre, y (iii) sub-productos de reacción, y	c) conjugar el maytansinoide al anticuerpo modificado en un pH 6.0-6.5. (Pág. 7, líneas 15-27 y reivindicaciones 1-9)	4) Conjugar el maytansinoide DM1 al anticuerpo modificado en un pH 6.0. (Pág. 161, Párr. 443)
d) someter la segunda mezcla a precipitación selectiva, filtración por adsorción, o cromatografía por absorción para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maytansinoide a partir de los otros compuestos de la segunda mezcla y por consiguiente preparar una segunda mezcla purificada de anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maytansinoide, con la condición que si se somete la primera mezcla a filtración de flujo tangencial	d) Purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía. (Pág. 7, líneas 28-30 y reivindicaciones 1-9)	5) purificar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide usando cromatografía, y 6) concentrar el conjugado de anticuerpo-maytansinoide utilizando filtración de flujo tangencial. (Pág. 161, Párr. 443).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78992
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-19768A

Características esenciales	D1	D2
en la etapa (b), la segunda mezcla no se somete a cromatografía por absorción en la etapa (d).		

El documento 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 (Ejs. 1 y 2 y reivindicaciones 1-9). El documento D1 también divulga que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo monoclonal humanizado (Pág. 3, líneas 10-16). Así mismo, el documento 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 del documento 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).

El documento 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, Ej. 15). El documento 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 divulgado en el documento 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, en particular cuando se aplica la condición de: si en la primera mezcla se somete a filtración de flujo tangencial en la etapa (b), la segunda mezcla no se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-19768A

somete a cromatografía de adsorción en la etapa (d), ni cuando es comparado con un método cromatográfico de no adsorción, según lo establecido en la descripción (Fls. 65 a 70, Ej. 7).

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-maytansinoide alternativo a los ya conocidos y divulgados en los documentos D1 y D2.

Teniendo en cuenta que el documento D1 divulga 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 el documento 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; 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 primera 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 – 21 es obvia y no tiene nivel inventivo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual, el documento D1 no describe ni sugiere ningún método de purificación alternativo para uso en la etapa (b) o etapa (d) y que el documento D2 no describe ni sugiere métodos de purificación alternativos para uso en la etapa (3) o etapa (5), mientras que las combinaciones específicas de las etapas expuestas en las reivindicaciones dependientes se pueden utilizar para preparar de manera eficiente y efectiva conjugados de anticuerpo maytansinoides del mismo, o mayor, rendimiento que los procesos de la técnica anterior; es preciso aclarar que la solución propuesta por los documentos D1 y D2 no consiste en proveer métodos alternativos para obtener conjugados anticuerpo-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-19768A

maytansinoide, mientras que el objetivo de la presente solicitud es plantear alternativas, frente a las que este Despacho concluye que no evidencian un avance técnico comparado con el conocimiento existente. Asimismo, es pertinente señalar que el estado de la técnica cercano es aquel que se encuentra en el mismo campo técnico de la solicitud y que no es condición indispensable que resuelva el mismo problema técnico subyacente a la materia reclamada.

En particular, es claro de los ejemplos 1-7 relacionados en el capítulo descriptivo de la solicitud, que para cada anticuerpo (CNT095, huB4, huN901, BIWA4) y fármaco (DM1, DM4) ensayados, existen diferentes condiciones de modificación (SPP, SPDB) y conjugación (tiempos de reacción, pH), que requiere una optimización de las condiciones individuales de reacción, para finalmente producir conjugados con calidad equivalente. En el ejemplo 1, el uso de filtración de flujo tangencial produce un conjugado con al menos calidad equivalente al producido con el método del estado del arte de cromatografía de no adsorción (Fls. 250 a 252) y el ejemplo 7 muestra que los métodos de purificación producen rendimientos similares a los obtenidos con el proceso del estado de la técnica (Fls. 264 a 267). Así, es claro que el método aplicado corresponde a una alternativa frente a las particularidades y diferentes opciones que contempla el arte previo.

La solicitante finalmente argumenta que no hay nada en los documentos D1 o D2 que le sugiera a un experto en la técnica que la combinación específica de etapas de purificación que define la presente invención se podría utilizar para preparar un conjugado purificado de la misma o mayor calidad y cantidad. Esta Superintendencia se permite aclarar que las técnicas de purificación de las etapas (b) y (c) no corresponden a una combinación específica de etapas de purificación, sino a la aplicación alternativa de una serie de técnicas, seleccionadas del grupo que consiste en: filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción y cromatografía por adsorción, técnicas que son bien conocidas para la persona del oficio medianamente versada en la materia³ y que no aportan un avance técnico en los procesos conocidos para la producción de conjugados anticuerpo-maytansinoide, como se expuso en líneas anteriores.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

3 M. Deutscher. Guide to protein purification. Methods in enzymology, Vol. 182. Publicado el 28 de febrero de 1990.

Página 7 de 8

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 133302815

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78992

Por la cual se deniega una patente de invención

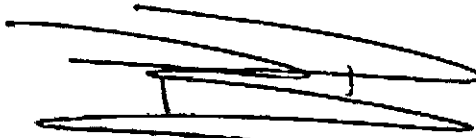
Rad. PCT/08-19768A

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "PROCESO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE ANTICUERPO Y MAYTANSINOIDE".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Immunogen Inc., 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 20 Dic 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN
notificaciones@clarkemodet.com.co

Elaboró: Moncaleano Prado Juan David ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓