

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37046

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-112351 A

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 63571 del 29 de octubre de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación denominada: "AGENTES CITOTÓXICOS MEJORADOS QUE COMPRENDEN NUEVOS MAITANSINOIDES", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 12 de diciembre de 2012 con el No. 05-112351-A-00005-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad IMMUNOGEN, INC. interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

El recurrente manifiesta no estar de acuerdo con lo expresado por esta Oficina según lo cual la persona versada en la materia, a la vista de los conjugados que se revelan en D1 a D3 y con base en sus conocimientos básicos de síntesis, incluiría en los conjugados del estado de la técnica que tienen tioles estéricamente impedidos, un grupo $-CH_3$ en el carbono adyacente al grupo tiol. Y agrega que el estado de la técnica no sugiere que esta modificación concediera a los conjugados una buena actividad anti cancerígena.

Señala a continuación que el estado de la técnica más cercano es el conjugado anticuerpo-DM1. Agrega que D2 sólo da a conocer, en el ejemplo 5, los conjugados antiB4-DM1, antiT9-DM1 y A7-DM1 y que D3 da a conocer los conjugados huN901-DM1 y huC242-DM1, pero que mediante la respuesta a la acción Oficial, se ha demostrado que los conjugados reivindicados comprenden conjugados maitansinoides con tiol impedido que tienen una mayor actividad anti-cáncer en comparación con los conjugados que comprenden DM1.

En cuanto se refiere al efecto técnico presentado por los conjugados reivindicados, el recurrente afirma que el Ejemplo 5a demuestra la citotoxicidad inesperadamente superior de DM3, DM3-SMe y DM4-SMe en comparación con DM1. Y sostiene a continuación que los "nuevos maitansinoides 4c y 4e que llevan enlaces disulfuro impedido, son altamente citotóxicos hacia las dos líneas celulares ensayadas, SK-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37046

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-112351 A

BR-3 y A-375, con valores de IC_{50} que van desde 7×10^{-12} M a $2,5 \times 10^{-11}$ M", a partir de lo cual infiere que "la incorporación de sustituyentes alquilo en el carbono que lleva el resto disulfuro, conservó la elevada potencia citotóxica".

Considera que el Ejemplo 6 demuestra la eficacia inesperadamente superior in vivo de los conjugados de anticuerpos y maitansinoides de DM3 y DM4, en comparación con los conjugados de DM1 contra xenotransplantes de HT-29 en ratones SCID. Se refiere a continuación a la figura 7 en la cual se observa que: (a) los ratones tenían inicialmente un tumor de 100 mm^3 ; (b) los ratones sin tratamiento, a los que no se administró medicamento, presentaron un tumor de 1000 mm^3 al cabo de 35 días; (c) los ratones a los que se administró el conjugado huC242-DM1 presentaron un tumor de 300 mm^3 al cabo de 35 días; (d) los ratones a los que se administró el conjugado huC242-DM3 presentaron un tumor de 70 mm^3 al cabo de 35 días y (e) los ratones a los que se administró el conjugado huC242-DM4 presentaron un tumor de 30 mm^3 al cabo de 35 días.

El recurrente sostiene que el ejemplo 7 demuestra la inesperada eficacia in vivo de los conjugados de anticuerpo-DM3 y anticuerpo-DM4, en comparación con los conjugados de anticuerpo-DM1 contra xenotransplantes de COLO 205 en ratones SCID, porque en la figura 8 se observa que: (a) los ratones tenían inicialmente un tumor de 200 mm^3 ; (b) los ratones sin tratamiento, a los que no se administró medicamento, presentaron un tumor de 900 mm^3 al cabo de 30 días; (c) los ratones a los que se administró el conjugado huC242-DM1 presentaron un tumor de 500 mm^3 al cabo de 50 días; (d) los ratones a los que se administró el conjugado huC242-DM3 presentaron un tumor de 200 mm^3 al cabo de 80 días y (e) los ratones a los que se administró el conjugado huC242-DM4 presentaron una regresión tumoral completa a los 30 días y esta se sostuvo hasta los 80 días, lo que resultó en la cura de todos los animales tratados.

Agrega que el ejemplo 11 demuestra la inesperada eficacia in vivo de los conjugados de anticuerpos con los maitansinoides DM3 y DM4, en comparación con los conjugados de DM1 contra los xenotransplantes de tumores humanos HL-60 en ratones SCID, porque la figura 1 muestra que el tratamiento con los conjugados MY9-6-DM1, MY9-6-DM3 y MY9-6-DM4 disminuye el tamaño del tumor al cabo de 21 días.

El recurrente sostiene que la figura 10 presenta la citotoxicidad de huMY9-6-DM4 para las células HL-60 (de leucemia mieloide) y para las células Namalwa (de leucemia).

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37046

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-112351 A

Con relación al argumento según el cual no era obvio para la persona versada, a la vista de los conjugados de D1 a D3, incluir un grupo $-CH_3$ en el carbono adyacente al grupo tiol, en los conjugados del estado de la técnica que tienen tioles estéricamente impedidos; se aclara que D1 daba a conocer que el conjugado de un anticuerpo con un maitansinoide análogo al reivindicado (diferente tan sólo en que tiene una cadena de dos carbonos antes del grupo tiol) tenía una potencia para inhibir células cancerígenas con valores de IC_{50} del orden de 1×10^{-10} M (D1, Col. 16, líneas 1 a 3), de manera que incluir el grupo $-CH_3$ mencionado no parece haber causado algún efecto técnico que sea inesperado para la persona versada. De manera que la nueva estructura es obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Con respecto a la observación del recurrente según la cual el estado de la técnica no sugiere que esta modificación concediera a los conjugados una buena actividad anti cancerígena, se aclara que D2 da a conocer maitansinoides, análogos al reivindicado, que tienen una cadena de tres carbonos antes del grupo tiol y donde dos de estos carbonos pueden incluir un $-CH_3$, y tales maitansinoides presentan alta potencia para inhibir células cancerígenas citotóxico para las células KB (cáncer de piel), SKBR3 (cáncer de seno), Namalwa (de linfoma) y otras, de IC_{50} menores de 1×10^{-10} M (D2, Fig. 3, Cols. 8 a 20 y Tablas 1 y 2). Por lo tanto los conjugados de los maitansinoides reivindicados son obvios y, en consecuencia, no tienen nivel inventivo.

En cuanto tiene que ver con el argumento de que el estado de la técnica más cercano es el conjugado anticuerpo-DM1, se aclara que asiste razón al recurrente, visto que este maitansinoide (DM1) y sus análogos, que se revelan en D1, D2 y D3, son los compuestos estructuralmente más semejantes al maitansinoide de la reivindicación 1 de esta solicitud.

Respecto a la aseveración del recurrente según la cual D2 sólo da a conocer los conjugados antiB4-DM1, antiT9-DM1 y A7-DM1 (D2, Ej. 5) y D3 da a conocer los conjugados huN901-DM1 y huC242-DM1, esta Superintendencia observa que estos conjugados son parte de las enseñanzas de estos documentos que sugieren a la persona versada el conjugado de anticuerpo-maitansinoide de la reivindicación 1 de esta solicitud que tiene un grupo $-CH_3$ en el carbono adyacente al grupo tiol y este tiol a su vez tiene un impedimento estérico. Adicionalmente, como se explicó, dado que los conjugados revelados en el estado de la técnica proporcionan alta actividad anticancerígena, manifestada en sus IC_{50} contra diversas líneas celulares, que son menores de 1×10^{-10} M, se infiere que la actividad de los conjugados reivindicados era de esperarse por parte de la persona versada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37046

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-112351 A

Se advierte además, en cuanto al efecto técnico presentado por los maitansinoides reivindicados, que si los maitansinoides 4c y 4e (que tienen enlaces disulfuro) son altamente citotóxicos sobre las dos líneas celulares SK-BR-3 (cáncer de seno) y A-375 (melanoma), con valores de IC_{50} de 7×10^{-12} a $2,5 \times 10^{-11}$ M, los maitansinoides del estado de la técnica también habían mostrado previamente alta actividad citotóxica sobre diversas líneas celulares. De otro lado, tan sólo los conjugados de la reivindicación 12 (memorial 05-112351-A-00002-0000, Pág. 19, reivindicación 12) tienen maitansinoides con enlaces disulfuro, de manera que estos resultados no serían evidencia del efecto proporcionado por los conjugados de la reivindicación 1.

De otro lado, según enseñan D1 (Col. 16, líneas 1 a 3) y D2 (Fig. 3, Cols. 8 a 20 y Tablas 1 y 2), la persona versada esperaría que incluir grupos alquilo en la cadena que precede al grupo disulfuro, conservara la potencia citotóxica mostrada por los maitansinoides, de lo cual puede concluirse que el objeto reivindicado no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Por otra parte resulta del caso señalar que, contrario a lo argumentado por el recurrente, aunque el ejemplo 6 muestra la eficacia de los conjugados de anticuerpos y maitansinoides de DM3 y DM4, en comparación con los conjugados de DM1 contra células HT-29 (cáncer de colon), esta Superintendencia aclara que, comparando con lo que sucede al animal sin tratamiento, el efecto logrado por los conjugados es importante y era de esperarse puesto que el estado de la técnica enseñaba la alta actividad anticancerígena de este tipo de conjugados; pero, comparando el efecto logrado por los dos conjugados de interés: huC242-DM3 y huC242-DM4 con el logrado por el conjugado huC242-DM1, se observa que estos no presentan un efecto anticancerígeno inesperado para la persona normalmente versada en la materia. Además estos efectos no son sostenidos, dado que al cabo de 45 días el tamaño del tumor fue mayor de 100 mm^3 , que era el tamaño inicial del tumor, como presenta la figura 7. Por lo tanto, tales resultados no son evidencia relevante de que el conjugado reivindicado haya logrado algún efecto técnico sorprendente que pueda ser atribuido directamente a su estructura, de manera que este es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Ahora bien, con referencia a su manifestación en el sentido que el ejemplo 7 demuestra la eficacia de los conjugados de anticuerpo-DM3 y anticuerpo-DM4, en comparación con los conjugados de anticuerpo-DM1 células COLO 205 (cáncer de colon), donde el conjugado huC242-DM4 presentó una regresión tumoral completa a los 30 días y esta se sostuvo hasta los 80 días, lo que resultó en la cura de todos los animales tratados, esta Superintendencia aclara que en tal caso el efecto del conjugado huC242-DM4 sobre tumor de colon sería inesperado, pero tal efecto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37046

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-112351 A

no lo presentan todos los conjugados de anticuerpo-DM3 y anticuerpo-DM4 mencionados en la reivindicación independiente 1 de esta solicitud, es decir que no es posible afirmar que todos ellos presentan el efecto y por lo tanto no es posible considerar que todos los conjugados reivindicados logren la regresión tumoral, como lo muestran los ensayos realizados, de manera que se considera que todos esos conjugados reivindicados pueden derivarse de manera evidente del estado de la técnica y por tanto se reitera la falta de nivel inventivo del objeto reivindicado.

Además, con respecto al ejemplo 11 que muestra la eficacia de los conjugados de anticuerpos con los maitansinoides DM3 y DM4 en comparación con los conjugados de DM1 contra células HL-60 (leucemia mieloide), esta Superintendencia aclara que no se considera que la disminución del tamaño del tumor sea significativa, dado que en todos los casos al cabo de 32 días el tamaño del tumor es mayor que el tamaño inicial. Por lo tanto tales resultados no son evidencia relevante de que el maitansinoide reivindicado haya logrado algún efecto técnico sorprendente que pueda ser atribuido directamente a su característica diferencial, que es el grupo $-CH_3$ en el carbono adyacente al grupo tiol. Por tanto el conjugado que tiene este maitansinoide es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Finalmente, en referencia a la figura 10 que presenta la citotoxicidad del conjugado huMY9-6-DM4 para las células HL-60 (de leucemia mieloide) y para las células Namalwa (de linfoma), esta Superintendencia observa que en realidad la figura 10 presenta que el conjugado huMY9-6-DM4 es citotóxico para las células HL-60 (de leucemia mieloide), mas no lo es para las células Namalwa (de linfoma); lo cual no es en sí un efecto ventajoso respecto al que lograban los conjugados del estado de la técnica pues como muestran D1 y D2, los conjugados anticuerpo-maitansinoide (D1, Col. 16, líneas 1 a 3 y D2, Fig. 3, Cols. 8 a 20 y Tablas 1 y 2) son altamente citotóxicos, de forma que estas enseñanzas indican a la persona normalmente versada en la materia que es posible obtener el conjugado de esta solicitud con los efectos mencionados, los cuales de ninguna manera resultan sorprendentes, por tanto el objeto en cuestión no cumple con los requisitos que hacen posible el otorgamiento de patente.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37046

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-112351 A

RESUELVE:

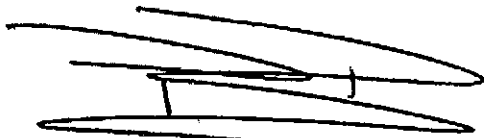
ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 63571 del 29 de octubre de 2012, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad IMMUNOGEN, INC., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 20 Jun 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
mail@rubiolawyers.com;
hrubio@rubiolawyers.com

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓