

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No: 31891**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

RAAd. PCT/06-50507

**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° 06-050507-00000-0000, 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° 19418 y notificado por fijación en lista el 15 de diciembre de 2011 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 231 y 232 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° 06-050507-00007-0000 del 19 de abril de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 4 (Fl. 248) 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 la reivindicación 1 contenida en el folio 248, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Por su parte, las reivindicaciones 2 a 4 del folio 248 no cumplen con el requisito de novedad. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes

Página 1 de 7

Al contestar favor indique el número  
de radicación que se indica a continuación:  
Cod Verificación: 66299161

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](http://www.sic.gov.co) e-mail: [contactenos@sic.gov.co](mailto:contactenos@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. Colombia

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No: 31891**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

RAAd. PCT/06-50507

consideraciones:

**6.1. Objeto de la invención**

El objeto de la invención consiste en suministrar un proceso de obtención por precipitación de formas sólidas de anticuerpos contra receptor EGF (EGFR), en particular de anticuerpos monoclonales Mab C225 (cetuximab) y Mab h425 (EMD 72000). También se suministra la composición que contiene dicho anticuerpo en forma sólida.

**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:

| Nº | Documento    | Título                                                                                                                  | Fecha de publicación |
|----|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D5 | US 6,217,866 | "Monoclonal antibodies specific to human epidermal growth factor receptor and therapeutic methods employing same"       | 17/04/2001           |
| D1 | EP 0359282   | "Monoclonal antibodies specific to human epidermal growth factor receptor and therapeutic compositions containing same" | 21/03/1990           |

El documento D1 divulga anticuerpos monoclonales y líneas celulares híbridas para producción de anticuerpos monoclonales específicos al receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR) los cuales son capaces de inhibir el crecimiento de células tumorales humanas que expresan el EGFR (Fl. 171)<sup>1</sup>.

El documento D5 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, Fl. 231).

**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*

<sup>1</sup> [www.google.com/patents](http://www.google.com/patents) ingresar 6217866

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No: 31891**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

RAAd. PCT/06-50507

*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 por disolución o suspensión en medio acuoso, caracterizado en que el anticuerpo Mab C225 (cetuximab) o Mab h425 (EMD 72000) disuelto o suspendido en un medio acuoso, se añade un reactivo de precipitación, en la presencia de un búfer adecuado, siendo que dicho reactivo de precipitación es seleccionado a partir del grupo que consiste:*

- a. etanol y citrato de sodio, y*
  - b. sulfato de amonio y fosfato de potasio,*
- y el producto de precipitación es separado del mismo" (Fl. 248).*

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 de sodio y el fosfato de potasio corresponden a las sales usadas para los buffers (Fls.140 y 141). 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. 143 y 144). El ejemplo 3 realiza precipitación del anticuerpo con etanol, como reactivo de precipitación y buffer citrato 10mM, pH 5.5 (Fl.144). De esta manera, se entiende que los reactivos de precipitación reclamados corresponden a etanol o sulfato de amonio, en buffer citrato ó buffer fosfato, respectivamente.

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D5, que representa el estado de la técnica:

**Tabla 1. Comparación de características técnicas**

| Característica esencial                                                                                                                                                           | D5                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Proceso para la preparación de un cristal de Mab C225 (cetuximab) el cual resulta en una proteína de anticuerpo biológicamente activa por disolución o suspensión en medio acuoso | Procedimiento para purificar el anticuerpo anti-EGFR (obteniendo cristales):                                    |
| el anticuerpo Mab C225 (cetuximab) o Mab h425 (EMD 72000) disuelto o suspendido en un medio acuoso, se añade un reactivo de precipitación, en la presencia de un búfer adecuado   | -disolver o suspender proteína del anticuerpo cetuximab en medio acuoso;<br>-añadir sulfato de amonio; pH 7.5 y |

Página 3 de 7

Al contestar favor indique el número  
de radicación que se indica a continuación:  
Cod Verificación: 66299161

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](http://www.sic.gov.co) e-mail: [contactenos@sic.gov.co](mailto:contactenos@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 31891

Por la cual se deniega una patente de invención

RAAd. PCT/06-50507

|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                  | temperatura 4°C,<br><br>-separar producto precipitado por centrifugación<br><br>(ejemplo 3 D5)                           |
| reactivo de precipitación es seleccionado a partir del grupo que consiste:<br>a. etanol y citrato de sodio, y<br>b. sulfato de amonio y fosfato de potasio, y el producto de precipitación es separado del mismo | Precipitado con sulfato de amonio en buffer Tris, pH 8.0. Anticuerpo se elucida con buffer citrato pH 3.0 (ejemplo 3 D5) |

El documento D5 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 D5). 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., usando buffer Tris con pH 8.0. La separación del precipitado se hace por centrifugación. La elucidación del anticuerpo se hace con buffer citrato 0.1M a un pH 3.0. Este documento también plantea que se pueden hacer purificaciones adicionales por cromatografía de afinidad o gel de filtración (ejemplo 3 de D5). Se resalta que este documento divulga el anticuerpo anti-EGFR que corresponde al cetuximab, como es sabido este anticuerpo tiene presentación en disolución.

Teniendo en cuenta que en el estado del arte se conocía el anticuerpo cetuximab, tal como se evidencia del documento D5, la diferencia entre dicho documento y la solicitud en estudio corresponde al buffer empleado para hacer la precipitación pues en la solicitud se emplea sulfato de amonio como reactivo de precipitación en buffer fosfato 10mM, pH 8.0 (Fls. 143 y 144), mientras que en D5 se emplea sulfato de amonio con buffer Tris con pH 8.0 (ejemplo 3 de D5).

Por tanto, a partir de D5 el problema técnico objetivo que resuelve la solicitud es obtener formas sólidas, incluyendo “cristales”, del anticuerpo cetuximab usando un procedimiento alternativo con el mismo reactivo de precipitación.

El efecto que logra esta diferencia no es evidente puesto que en ambos casos se logra obtener mezcla de precipitado y cristales del anticuerpo.

El uso del buffer fosfato en lugar del buffer Tris-HCl se considera obvio, puesto que la persona del oficio normalmente versada en la materia sabe que tanto el buffer fosfato como el Tris, trabajan en un pH de 8.0, que es el pH óptimo para

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No: 31891**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

RAd. PCT/06-50507

esta técnica de precipitación. Por tanto, el cambio del buffer fosfato por el buffer Tris-HCl era una alternativa con resultados previsibles para la persona normalmente versada en la materia.

De esta manera, se considera que el proceso reclamado en la reivindicación 1 carece de nivel inventivo frente a D5, puesto que no aporta una ventaja técnica frente al mismo e incumple el artículo 18 de la Decisión 486.

**6.4. Novedad.**

Según lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."*

*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".*

En el presente caso, 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 sólo de los elementos que conforma la composición.

Por otra parte, la descripción divulga en el proceso de obtención de formas sólidas de un anticuerpo cetuximab, pero una de esas formas sólidas como es un "cristal", no puede ser reclamada como producto, puesto que el cristal no ha sido caracterizado a partir de sus elementos esenciales, tales como técnicas que permitan caracterizarlo (DRX monocristal o en polvo y métodos de análisis térmico TGA, DTA y DSC) y que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria (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.

Teniendo en cuenta que la información sobre la caracterización del cristal que está

Página 5 de 7

Al contestar favor indique el número  
de radicación que se indica a continuación:  
Cod Verificación: 66299161

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](http://www.sic.gov.co) e-mail: [contactenos@sic.gov.co](mailto:contactenos@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. Colombia

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No: 31891**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

RAd. PCT/06-50507

ausente en la solicitud, aunque se diga que la forma sólida del anticuerpo es cristalino, esta forma sólida se presume igual al cetuximab conocido.

Así, en el estado de la técnica se encuentra el documento D1 que divulga anticuerpos monoclonales y líneas celulares de hibridoma contra EGFR los cuales son capaces de inhibir el crecimiento de células tumorales que expresan el EGFR (resumen D1). Este documento revela la forma de purificación del anticuerpo por precipitación con sulfato de amonio (ejemplo 3 de D1). El documento D1 también revela la composición terapéutica que contiene el anticuerpo anti-EGFR tal como fue elaborado y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable (reivindicación 6 de D1).

De esta manera, es evidente que el documento D1 contiene todas las características esenciales de la invención definida en la reivindicación 2 y afecta su novedad. Puesto que las reivindicaciones dependientes 3 y 4 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen novedad.

Es oportuno aclarar que el documento D1 ya había sido presentado como anterioridad y había objetado precisamente la novedad de la composición farmacéutica que contiene cristales del anticuerpo. Dicha anterioridad fue omitida en el examen anterior (Oficio N°19418), por cuanto el capítulo reivindicatorio presentado no reclamaba la composición farmacéutica. Al modificarse el capítulo reivindicatorio e incluir de nuevo la composición farmacéutica esta anterioridad vuelve a ser relevante en la solicitud.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual el documento D5 falla en divulgar el cristal de Cetuximab, y falla en divulgar el proceso de preparación del cristal, esta oficina no encuentra procedente este argumento por cuanto el documento D5 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 (incluido el cristal) del anticuerpo y las condiciones de obtención del mismo (temperatura, pH, concentración de anticuerpo), no hay evidencia que dichos precipitados y cristales obtenidos sean diferentes.

Respecto al argumento según el cual el procedimiento de la solicitud no requiere la adición de agentes farmacológicamente no aceptables que eran usados antes de la presente invención, esta oficina no encuentra evidencia de dicha diferencia en el procedimiento de obtención del cristal, ni en la presencia de los agentes no aceptables. Lo anterior, por cuanto las anterioridades y la presente solicitud utilizan el mismo reactivo de precipitación, el sulfato de amonio.

Página 6 de 7

Al contestar favor indique el número  
de radicación que se indica a continuación:  
Cod Verificación: 66299161

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](http://www.sic.gov.co) e-mail: [contactenos@sic.gov.co](mailto:contactenos@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. Colombia

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No: 31891**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

RAd. PCT/06-50507

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

**RESUELVE:**

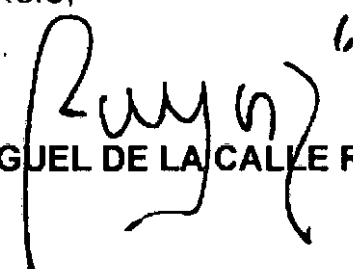
**ARTÍCULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMAS SÓLIDAS DE ANTICUERPOS ANTI-EGFR".

**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 25 May 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO**

Doctora  
**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**  
Carrera 4 N° 72 – 35.  
Bogotá D.C.

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

Página 7 de 7

Al contestar favor indique el número  
de radicación que se indica a continuación:  
Cod Verificación: 66299161

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](http://www.sic.gov.co) e-mail: [contactenos@sic.gov.co](mailto:contactenos@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. Colombia