

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 8-19768-B -1	FECHA: 2013-04-23 15:23:09
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

Asunto: Radicación: 8-19768-B -1
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 7431
Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional					
Fecha de Presentación Internacional					

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 5 a 71	26/Febrero/2008
Reivindicaciones:	Folios 72 a 80	26/Febrero/2008
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 08-019758–B, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Pero se aclara que la solicitud fraccionaria no está bien presentada, porque reivindica un método que comprende una serie de etapas que son materia que ya estaba reivindicada en la solicitud parental, según se observa en la tabla siguiente:

Solicitud Parental 08-019768	Solicitud Divisional 08-019768-B
Reivindicación 1: Un proceso para preparar un conjugado de anticuerpo-maitansinoide caracterizado porque comprende: a) poner en contacto un anticuerpo con un reactivo de reticulación bifuncional para fijar covalentemente un ligante al anticuerpo y preparar así una primera mezcla que comprenda anticuerpos que tengan ligantes enlazados a los mismos,	Reivindicación 1: Un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-maitansinoide 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 tengan ligantes unidos a los mismos,
b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, o cromatografía por adsorción, y preparar así una primera mezcla purificada de agentes de enlace celular que tengan ligantes enlazados a los mismos,	(b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, o cromatografía por adsorción, y por consiguiente preparar una primera mezcla purificada de anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos,
c) conjugar un maitansinoide a los anticuerpos que tengan ligantes enlazados a los mismos en la primera mezcla purificada por reacción de los anticuerpos que tengan ligantes enlazados a los mismos con un maitansinoide en una solución que tenga un pH de 4 a 9 para preparar una segunda mezcla que comprenda i) el anticuerpo químicamente acoplado a través del ligante al maitansinoide, ii) maitansinoide, y iii) sub-producto de reacción producidos durante el paso (C), y	(c) conjugar un maitansinoide a los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla purificada al hacer reaccionar los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos con un maitansinoide en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (i) anticuerpo químicamente acoplado a través del ligante al maitansinoide, (ii) maitansinoide libre, y (iii) subproductos de reacción producidos durante la etapa (c), y
d) someter la segunda mezcla a filtración de flujo tangencial para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de ligantes al maitansinoide desde otros componentes de la segunda mezcla y preparar así una segunda mezcla purificada de anticuerpos químicamente acoplados a través de ligantes al maitansinoide.	(d) someter la segunda mezcla a filtración de flujo tangencial para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maitansinoide 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 maitansinoide.
Reivindicación 15: Un proceso para la preparación de un conjugado anticuerpo-maitansinoide caracterizado porque comprende los siguientes pasos: a) poner en contacto un anticuerpo con un reactivo de reticulación bifuncional para unir un ligante al anticuerpo y de este modo preparar una primera mezcla que comprende anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos;	Reivindicación 11: Un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-maitansinoide 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;

b) conjugar un maitansinoide a los anticuerpos que tienen los ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla mediante la reacción de los anticuerpos que tienen los ligantes unidos a los mismos con un maitansinoide en una solución que tiene un pH de 4 hasta 9 para preparar una segunda mezcla que comprende i) un anticuerpo químicamente acoplado a través del ligante al maitansinoide, ii) maitansinoide libre, y iii) subproductos de reacción producidos durante el paso (b), y	(b) conjugar un maitansinoide to los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla al hacer reaccionar los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos con un maitansinoide en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (i) un anticuerpo químicamente acoplado a través del ligante al maitansinoide, (ii) maitansinoide libre, y (iii) subproductos de reacción producidos durante la etapa (b), y
c) someter la segunda mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, o una combinación de las mismas para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de ligantes al maitansinoide, de otros componentes de la segunda mezcla y de este modo preparar una segunda mezcla purificada de anticuerpos químicamente acoplados a través de ligantes al maitansinoide, con la condición de que la primera mezcla no es sometida filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción o cromatografía por adsorción.	(c) someter la segunda mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, cromatografía por absorción, o una combinación de las mismas, para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maitansinoide 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 maitansinoide En donde la primera mezcla no se somete a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción o cromatografía por absorción.

Tal como se aprecia en la tabla comparativa anterior, las etapas del proceso de preparación del conjugado anticuerpo-maitansinoide ya habían sido reivindicadas en la solicitud parental. Por lo cual se requiere al solicitante retirar estas etapas y, si es posible, mantener tan sólo las etapas que sean diferentes de las etapas contenidas en la solicitud parental y en la solicitud 09-019768-A, sin que la modificación implique una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 72 a 80) para el examen de patentabilidad.

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 un conjugado anticuerpo-maitansinoide.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-maitansinoide 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 tengan ligantes unidos a los mismos,

b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, o cromatografía por adsorción, y por consiguiente preparar una primera mezcla purificada de anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos,

c) conjugar un maitansinoide a los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla purificada al hacer reaccionar los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos con un maitansinoide en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende

(i) anticuerpo químicamente acoplado a través del ligante al maitansinoide,

(ii) maitansinoide libre, y

(iii) subproductos de reacción producidos durante la etapa (c), y

d) someter la segunda mezcla a filtración de flujo tangencial para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maitansinoide 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 maitansinoide.

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, 11, 18, 19 y 22 – 25 no son concisas porque utilizan las expresiones: “un anticuerpo”, “un reactivo reticulador bifuncional”, “un ligante”, “un maitansinoide”, “una solución”, “un anticuerpo monoclonal”, “un anticuerpo quimérico”, “un anticuerpo humanizado”, 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 aminoácidos de sus seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs).

Las reivindicaciones 1, 7, 8, 11, 14 y 15 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. 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	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

D1¹ divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo c242 con el maitansinoide DM1 (Ejs. 1 y 2 y reivindicaciones 1 – 9).

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

7 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-maitansinoide 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 tengan ligantes unidos a los mismos,
- b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, o cromatografía por adsorción, y por consiguiente preparar una primera mezcla purificada de anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos,
- c) conjugar un maitansinoide a los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla purificada al hacer reaccionar los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos con un maitansinoide en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende
 - (i) anticuerpo químicamente acoplado a través del ligante al maitansinoide,
 - (ii) maitansinoide libre, y
 - (iii) subproductos de reacción producidos durante la etapa (c), y
- d) someter la segunda mezcla a filtración de flujo tangencial para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maitansinoide 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 maitansinoide.

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

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-maitansinoide 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 tengan ligantes unidos a los mismos,	Un proceso para preparar un conjugado de agente de anticuerpo-maitansinoide 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-maitansinoide 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 Párr. 443)
(b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva,	b) someter la primera mezcla a filtración de flujo tangencial	3) purificar el anticuerpo modificado utilizando cromatografía

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

2http://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

filtración por adsorción, o cromatografía por adsorción, y por consiguiente preparar una primera mezcla purificada de anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos	(Pág. 6, líneas 34-37 y reivindicaciones 1-9)	(Pág. 161, Párr. 443)
(c) conjugar un maitansinoide a los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla purificada al hacer reaccionar los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos con un maitansinoide en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (i) anticuerpo químicamente acoplado a través del ligante al maitansinoide, (ii) maitansinoide libre, y (iii) subproductos de reacción producidos durante la etapa (c), y	c) conjugar el maitansinoide al anticuerpo modificado en un pH 6.0-6.5 (Pág. 7, líneas 15-27 y reivindicaciones 1-9)	4) conjugar el maitansinoide DM1 al anticuerpo modificado en un pH 6.0 (Pág. 161, Párr. 443)
(d) someter la segunda mezcla a filtración de flujo tangencial para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maitansinoide 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 maitansinoide.	d) Purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía (Pág. 7, líneas 28-30 y reivindicaciones 1-9)	5) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía, y 6) concentrar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide utilizando filtración de flujo tangencial (Pág. 161, Párr. 443).

El documento D1 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo c242 con el maitansinoide 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 maitansinoide en un pH entre aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.5 y d) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide 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 enseña 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, la etapa (d) de purificación de la segunda mezcla se lleva a cabo utilizando filtración de flujo tangencial, mientras que en el documento D1 se utiliza un método cromatográfico.

El documento D2 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo deJ591

con el maitansinoide 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 maitansinoide DM1 en un pH 6.0, e) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía, y f) concentrar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide 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 revelado por el documento D2 consiste en que en la solicitud, la etapa (d) de purificación de la segunda mezcla se lleva a cabo utilizando filtración de flujo tangencial, mientras que en D2 se utiliza un método cromatográfico y luego se utiliza filtración de flujo tangencial.

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, comparado con métodos cromatográficos, según lo establecido en la descripción (Ej. 7, Fls. 66 a 68).

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar procesos alternativos para preparar un conjugado de anticuerpo-maitansinoide que involucre otra técnica de purificación.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un proceso para preparar conjugados anticuerpo-maitansinoide 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 maitansinoide en un pH entre aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.5 y d) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía, y que el documento D2 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo de J591 con el maitansinoide 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 maitansinoide DM1 en un pH 6.0, e) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía, y f) concentrar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide utilizando filtración de flujo tangencial (Pág. 160 y 161, Ej. 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-maitansinoide de la etapa (d), utilizando filtración de flujo tangencial, para obtener métodos alternativos para preparar composiciones de conjugados de anticuerpo-maitansinoide, donde el producto purificado por una u otra técnica es equivalente. La persona del oficio medianamente versada en la materia se vería motivada a utilizar la filtración de flujo tangencial en la etapa (d) porque de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, las operaciones de purificación usando filtración de flujo tangencial o la técnica de cromatografía pueden llevarse a cabo en diferentes etapas del proceso, porque es bien conocido en el estado del arte que la filtración de flujo tangencial es una técnica de separación utilizada para purificar y concentrar proteínas³.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1, sus dependientes 2 – 10 y en las reivindicaciones 18 – 33 es obvia y no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 11 consiste en un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-

³ Protein concentration and diafiltration by tangential flow filtration. Millipore, Junio 2003.

maitansinoide que comprende las etapas presentadas en la tabla siguiente:

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

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para preparar un conjugado anticuerpo-maitansinoide 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-maitansinoide 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 (Pág. 6, líneas 34-37 y reivindicaciones 1-9) (Pág. 6, líneas 18-33 y reivindicaciones 1-9)	Un proceso para preparar un conjugado de agente de anticuerpo-maitansinoide que comprende las etapas de: 1) concentrar el anticuerpo utilizando filtración de flujo tangencial, 2) modificar el anticuerpo con SPP 3) purificar el anticuerpo modificado utilizando cromatografía (Pág. 160-161, Párr. 442 y Pár. 443)
(b) conjugar un maitansinoide to los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos en la primera mezcla al hacer reaccionar los anticuerpos que tienen ligantes unidos a los mismos con un maitansinoide en una solución que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 para preparar una segunda mezcla que comprende (iv) un anticuerpo químicamente acoplado a través del ligante al maitansinoide, (v) maitansinoide libre, y subproductos de reacción producidos durante la etapa (b), y	c) conjugar el maitansinoide al anticuerpo modificado en un pH 6.0-6.5 (Pág. 7, líneas 15-27 y reivindicaciones 1-9)	4) Conjugar el maitansinoide DM1 al anticuerpo modificado en un pH 6.0 (Pág. 161, Párr. 443)
(c) someter la segunda mezcla a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción, cromatografía por absorción, o una combinación de las mismas, para purificar los anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maitansinoide a partir de los otros compuestos de la segunda mezcla y por consiguiente preparar una segunda mezcla purificada de	d) Purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía (Pág. 7, líneas 28-30 y reivindicaciones 1-9)	5) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía, y 6) concentrar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide utilizando filtración de flujo tangencial (Pág. 161, Párr. 443).

anticuerpos químicamente acoplados a través de los ligantes al maitansinoide en donde la primera mezcla no se somete a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción o cromatografía por adsorción.		
---	--	--

El documento D1 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo c242 con el maitansinoide 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 maitansinoide en un pH entre aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.5 y d) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide 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, 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 11 y el proceso divulgado en el documento D1 consiste en que en la solicitud, la primera mezcla no es sometida a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción o cromatografía por adsorción.

El documento D2 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo deJ591 con el maitansinoide 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 maitansinoide DM1 en un pH 6.0, e) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía, y f) concentrar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide 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 11 y el proceso del documento D2 consiste en que en la solicitud, la primera mezcla no es sometida a filtración de flujo tangencial, precipitación selectiva, filtración por adsorción o cromatografía por 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 estadísticamente significativo, comparado con un método de cuatro etapas, según lo establecido en la descripción (Ej. 6, Fls. 64 a 66).

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar procesos alternativos para preparar un conjugado de anticuerpo-maitansinoide que no involucre etapas de purificación previa.

Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba un proceso para preparar conjugados anticuerpo-maitansinoide 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 maitansinoide en un pH entre aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.5 y d)

purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía, y que D2 divulga un proceso para preparar conjugados del anticuerpo deJ591 con el maitansinoide 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 maitansinoide DM1 en un pH 6.0, e) purificar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide usando cromatografía, y f) concentrar el conjugado de anticuerpo-maitansinoide utilizando filtración de flujo tangencial (Pág. 160 y 161, Ej. 15), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, optimizar de forma rutinaria el proceso eliminando la etapa de purificación de la mezcla 1, con el fin de obtener métodos alternativos para preparar composiciones de conjugados de anticuerpo-maitansinoide. La persona del oficio medianamente versada en la materia se vería motivada a eliminar la etapa de purificación de la mezcla 1 porque es bien conocido en el estado del arte que los procesos de purificación, como filtración de flujo tangencial, afectan el rendimiento del producto, y que un alto rendimiento, calidad y pureza del producto, son objetivos primarios a tener en cuenta en la optimización de procesamiento de proteínas³, por lo que existía la sugerencia o motivación razonable de excluir etapas previas a la conjugación del anticuerpo al maitansinoide y el efecto técnico fue previsto en el estado de la técnica.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 11, sus dependientes 12 – 17 y en las reivindicaciones 18 – 33 es obvia y no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 03/057163	1 – 33	Nivel Inventivo
D2	WO02098897	1 – 33	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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 2013-04-30

Elaboró: Moncaleano Prado Juan David

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon