

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

**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 06 de octubre de 2010, con el N° 10-123949-00000-0000, por la(s) sociedad(es) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "MOLECULAS DE UNIÓN AL ANTÍGENO QUE SE UNEN REPETIDAMENTE A DOS O MAS MOLECULAS DE ANTÍGENO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2009/057309 del 10 de abril de 2009.

**SEGUNDO:** Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 631 del 22 de agosto de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 20092, notificado por fijación en lista el 06 de noviembre 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, 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° 10-123949-00007-0000 del 11 de marzo 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 38 que remplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Posteriormente, mediante escrito de fecha 22 de abril de 2013 radicado bajo el N° 10-123949-00008-0000, el solicitante presenta nuevas reivindicaciones 1 a 38 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último 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."

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

**SEXTO:** Que las reivindicaciones 1 a 38 no cumplen con el requisito de novedad. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**6.1. Objeto de la invención.**

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar métodos para mejorar la farmacocinética de las moléculas de unión a antígeno. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona moléculas de unión a antígeno y métodos para incrementar la cantidad de veces que los anticuerpos se unen a un antígeno, moléculas de unión al antígeno que tienen una farmacocinética mejorada y métodos para producir estas moléculas.

**6.2 Determinación del estado de la técnica.**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de abril de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud

| Ítem | Documento                                   | Título                                                                                                                                                                            | Fecha de Publicación* |
|------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | Letters, Volume 309, Issue 1, , Pages 85-88 | The His-probe method: Effects of histidine residues introduced into the complementarity-determining regions of antibodies on antigen-antibody interactions at different pH values | 31/Agosto/1992        |
| D2   | Amersham and Amersham Biosciences           | Affinity Chromatography: Principles and Methods                                                                                                                                   | 2002                  |

El documento D1<sup>1</sup> divulga los efectos de la introducción de residuos de histidina en regiones determinantes de complementariedad de anticuerpos sobre las interacciones antígeno-anticuerpo a diferentes valores de pH (Pág. 86 columna izquierda último Párr., Fig. 3).

El documento D2<sup>2</sup> divulga materiales y métodos para la separación de compuestos mediante

1URL: <http://www.sciencedirect.com/sci-hub.org/science/article/pii/S0014579392807453>

2URL: [http://xray.bmc.uu.se/Courses/MPC/literature\\_files/affinity\\_chromatography.pdf](http://xray.bmc.uu.se/Courses/MPC/literature_files/affinity_chromatography.pdf)

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

cromatografía de afinidad (Págs. 15 a 22).

**6.3. 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, el método reclamado en la solicitud no es nuevo, teniendo en cuenta que la reivindicación 7 está referida a: *"Un método para incrementar la cantidad farmacocinética de un anticuerpo usado como una composición farmacéutica, CARACTERIZADO PORQUE comprende el paso de sustituir al menos un aminoácido del anticuerpo por histidina, o insertar al menos una histidina en el anticuerpo."* (Pág. 4 del radicado N° 10-123949-00007-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 7, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 que representa(n) el estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                        | D1                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para incrementar la cantidad farmacocinética de un anticuerpo                                           | Método para mejorar la farmacocinética de una molécula de unión al antígeno                                                                  |
| Sustituir al menos un aminoácido del anticuerpo por histidina, o insertar al menos una histidina en el anticuerpo | Inserción de un residuo de histidina en un CDR de manera que se modificó su farmacocinética (Pág. 86 columna izquierda último Párr., Fig. 3) |

Las características esenciales de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual da a conocer la producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8, usando un método que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR de manera que se modifica su farmacocinética (Pág. 86 columna izquierda último Párr., Fig. 3). En consecuencia, la reivindicación 9 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Por su parte, las reivindicaciones dependientes 8 a 19 no mencionan alguna característica que

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

haga nuevo el método de la reivindicación 7, por lo tanto, tampoco cumplen con lo establecido en el mencionado artículo 16 de la Decisión 486.

La reivindicación 20 consiste en "Un método para buscar un anticuerpo usado como una composición farmacéutica en donde la actividad del anticuerpo a un primer pH es mayor que a un segundo pH, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende los siguientes pasos:

- Unir una molécula de unión al antígeno a una columna con un antígeno inmovilizado bajo una condición con el primer pH;
- Eluir la molécula de unión al antígeno unida a la columna al primer pH de la columna, bajo una condición con el segundo pH; y
- Recolectar la molécula de unión al antígeno eluida." (Pág. 6 del radicado N° 10-123949-00007-0000)

| Características esenciales                                                                                                    | D2                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método para buscar una molécula de unión al antígeno                                                                          | Método para separación de macromoléculas por cromatografía de afinidad                                                                          |
| A) Unir una molécula de unión al antígeno a una columna con un antígeno inmovilizado bajo una condición con el primer pH;     | pasar una muestra de interés por una columna de afinidad previamente equilibrada de manera que sea inmovilizado el analito de interés (Pág. 17) |
| B) Eluir la molécula de unión al antígeno unida a la columna al primer pH de la columna, bajo una condición con el segundo pH | eluir el analito de interés cambiando las condiciones del sistema, donde una opción es el cambio de pH (Pág. 18),                               |
| C) Recolectar la molécula de unión al antígeno eluida                                                                         | recolectar el analito de interés (Pág. 137).                                                                                                    |

Las características esenciales de la reivindicación 20 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual da a conocer métodos relacionados con la separación de macromoléculas por cromatografía de afinidad que comprenden los pasos de hacer pasar una muestra de interés (Pág. 17) por una columna de afinidad previamente equilibrada (Pág. 16) de manera que sea inmovilizado el analito de interés, eluir el analito de interés cambiando las condiciones del sistema, donde una opción es el cambio de pH (Pág. 18) y recolectar el analito de interés (Pág. 137). En consecuencia, la reivindicación 20 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

Por su parte, las reivindicaciones 21 a 31 no mencionan alguna característica que haga nuevo el método de la reivindicación 20, por lo tanto, tampoco cumplen con lo establecido en el mencionado artículo 16 de la Decisión 486.

**6.4 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, las composiciones reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo CARACTERIZADA PORQUE tiene un valor de  $KD(pH\ 5.8)/KD\ (pH\ 7.4)$ , definido como la relación entre la  $KD$  del antígeno a pH 5.8 y la  $KD$  del antígeno a pH 7.4, de 2 ó más, en donde al menos un aminoácido del anticuerpo ha sido sustituido por histidina, o al menos una histidina ha sido insertada en el anticuerpo."* (Ver Pág. 4 del radicado N° 10-123949-00007-0000)

| Características esenciales                                                                                        | D1                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Composición                                                                                                       |                                                                                                                                                           |
| Anticuerpo con $KD(pH\ 5.8)/KD\ (pH\ 7.4)$ superior a 2                                                           | Producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8 con una razón entre las $KD$ superior a 2 (Fig. 3 Pág. 87)            |
| Al menos un aminoácido del anticuerpo ha sido sustituido por histidina o al menos una histidina ha sido insertada | Método que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR de manera que se modificó su farmacocinética (Pág. 86 col. izquierda último Párr.) |

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8 con una razón entre las constantes de disociación mayor a 2, usando un método que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR de manera que se modifica su farmacocinética (Pág. 86 columna izquierda

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

último Párr., Fig. 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y lo divulgado en el documento D1 consiste en que en la solicitud el anticuerpo se encuentra en una composición.

No existe evidencia de un efecto técnico mejorado por el hecho de incluir el anticuerpo descrito por D1 en una composición, y adicionalmente no hay divulgación de una composición farmacéutica caracterizada por sus ingredientes y proporciones.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo diseñar composiciones alternativas del anticuerpo.

Ahora bien, teniendo en cuenta que la composición no se encuentra caracterizada ya que no proporciona todos los componentes y proporciones que la definen, ni la estructura (SEQ ID NO) del anticuerpo que hace parte de la misma, sería obvio para una persona normalmente versada en la materia incluir los anticuerpos descritos en el documento D1 en una composición cualquiera, adecuada para aplicación en un sistema de entrega farmacéutico y por lo tanto, sin nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 32 se refiere a: *"Un método para producir un anticuerpo usado como una composición farmacéutica CARACTERIZADO PORQUE comprende los siguientes pasos:*

- a) Determinar la actividad de unión al antígeno del anticuerpo a un pH de 6.7 y 10.0;*
- b) Determinar la actividad de unión al antígeno del anticuerpo a un pH de entre 4.0 y 6.5;*
- c) Seleccionar el anticuerpo cuya actividad de unión al antígeno a un pH de entre 6.7 y 10.0 es mayor que a un pH de entre 4.0 y 6.5;*
- d) Obtener un gen que codifica el anticuerpo seleccionada en c); y*
- e) Introducir un vector." (Ver Pág. 4 del radicado N° 10-123949-00007-0000)*

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8 con una razón entre las KD mayor a 2, usando un método que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR de manera que se modifica su farmacocinética (Pág. 86 Col. izquierda último párr., Fig. 3), así como la obtención de dichos anticuerpos mediante la inserción del gen que codifica en

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

anticuerpo en un vector adecuado y la inserción de dicho vector en una célula huésped (Pág. 85. Col. derecha último Párr.).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y lo divulgado en el documento D1 consiste en que la solicitud presenta los pasos a) a c) para la selección del anticuerpo deseado basados en la determinación de la afinidad del anticuerpo por el antígeno.

El efecto que logra el incluir dicha diferencia consiste en identificar aquellos anticuerpos con el KD adecuado al pH adecuado, es decir aquellos anticuerpos con menor actividad de unión al antígeno a pH 4 y que tengan mayor actividad en pH 6.7 y 10 para que permanezcan más tiempo circulando en el plasma.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar los métodos conocidos en D1 para seleccionar los anticuerpos con menor actividad de unión al antígeno a pH 4 y que tengan mayor actividad en pH 6.7 y 10 para que permanezcan más tiempo circulando en el plasma.

Sin embargo, la utilización de una cromatografía de afinidad para la separación de anticuerpos teniendo en cuenta su pH de mayor afinidad es una técnica rutinaria, de hecho el documento D2 divulga métodos relacionados con la separación de macromoléculas por cromatografía de afinidad que comprenden los pasos de hacer pasar una muestra de interés (Pág. 17) por una columna de afinidad previamente equilibrada (Pág. 16), de manera que sea inmovilizado el analito de interés, eluir el analito de interés cambiando las condiciones del sistema, donde una opción es el cambio de pH (Pág. 18), y recolectar el analito de interés (Pág. 137).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una técnica de cromatografía de afinidad como la divulgada en el documento D2, para seleccionar los anticuerpos de interés, en el método de producción divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 33 a 38 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La solicitante argumenta que el nuevo capítulo reivindicatorio ha sido redactado de manera que el objeto inventivo común es un anticuerpo con un valor KD(pH 5.8)/KD(pH7.4) específico, y que por tanto el documento D1 no anticipa los elementos de la solicitud. Se aclara a la solicitante que según la reivindicación 1 el KD(pH 5.8)/KD(pH7.4) corresponde a 2 ó más y que en el documento D1 (Fig. 3 Pág. 87) se encuentra la gráfica para el LogKd vs pH y al calcular el

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

antilogaritmo de la coordenada resultante de interpolar a los valores pH 5.8 y 7.4 en el eje logKd y luego calcular la razón entre ellos, se encuentra que es superior a 2, por lo cual el concepto descrito por la solicitante no es inventivo y se encuentra previsto en el estado de la técnica.

Por otra parte, la solicitante argumenta que los anticuerpos que hacen parte de las composiciones reclamadas en la solicitud no son caracterizados por su estructura, es decir su SEQ ID NO porque ya han sido reportados previamente, y que la solicitante se limita a caracterizarlos por su especificidad de reacción, epítopes, actividad neutralizante, citotóxica, etc. Se aclara a la solicitante que un anticuerpo debe ser caracterizado por su estructura, es decir las SEQ ID NO correspondientes, y los resultados a alcanzar correspondientes a su capacidad de unión a un epítipo, su toxicidad o parámetros farmacocinéticos solo son parámetros del mismo y no permiten la identificación inequívoca de la materia reclamada, por el contrario, es claro que puede darse el caso de que alternativas presentes o futuras que alcance el mismo resultado ni siquiera se encuentren en la divulgación de la solicitud, por lo que siempre se requiere de la caracterización estructural del anticuerpo.

Asimismo es pertinente señalar que la solicitante reclama una composición caracterizada únicamente por contener un anticuerpo del cual no se proporciona su estructura completa, al respecto es importante señalar que una composición debe ser caracterizada por sus componentes y sus proporciones, y no por los parámetros farmacocinéticos del anticuerpo incluido en la composición. Por otra parte, se encuentra que el eje esencial de la divulgación presentada por la solicitante consiste en la evaluación del efecto técnico asociado a la sustitución de al menos un aminoácido por una histidina en la secuencia de un anticuerpo del cual no se proporciona la estructura completa, de hecho, los ejemplos comparativos evalúan el efecto que causa la introducción de histidina en la secuencia de algunos anticuerpos, pero en ningún momento se divulga el problema técnico como la elaboración de una composición que contenga un anticuerpo modificado y la solución como la posibilidad de lograr composiciones que contengan el anticuerpo de interés por la aplicación de tecnología farmacéutica. Así, este Despacho concluye que incluir un anticuerpo modificado en su secuencia en una composición farmacéutica no trae como consecuencia un efecto inesperado ni la solución a un problema técnico persistente en el estado de la técnica que haya sido probado por la solicitante frente a una estructura en particular. Y esto se puede corroborar con el hecho de que el capítulo descriptivo de la solicitud no se encuentra dirigido hacia la elaboración de composiciones farmacéuticas que contengan el anticuerpo de interés en concentraciones específicas, sino a la obtención del anticuerpo modificado y al efecto que tiene dicha modificación en la unión del anticuerpo al antígeno cuando se encuentra sometido a diferencias en el pH (Págs. 123 a 162 de la descripción).

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

**RESOLUCIÓN No: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

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:**

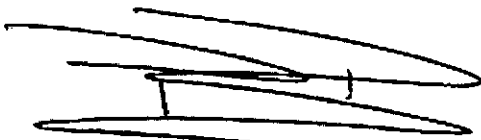
**ARTÍCULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada "MOLECULAS DE UNIÓN AL ANTÍGENO QUE SE UNEN REPETIDAMENTE A DOS O MAS MOLECULAS DE ANTÍGENO".

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella(s) 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 10 May 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO**

Doctor(a)

**DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN**

clarkemodet@clarkemodet.com.co

Elaboró: Sandra Carolina Crespo ✓

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓

Página 9 de 10

Al contestar favor indique el número  
de radicación que se indica a continuación:  
Cod Verificación: 109942358

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: 27314**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/10-123949

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓