

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78942

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-161740

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de diciembre de 2010, con el N°. 10-161740-00000-0000, por la sociedad Xbiotech, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "ANTICUERPOS DE INTERLEUCINA-1 ALFA Y MÉTODOS DE USO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2009/003355 del 01 de junio de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 635 del 20 de diciembre de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°. 153 y notificado por fijación en lista el 15 de enero de 2013 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°. 10-161740-00007-0000 del 21 de mayo de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 12 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante, y teniendo en cuenta el objeto denegado, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "Anticuerpos de interleucina-1 alfa".

SEXTO: 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"*.

SÉPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 12 contenidas en el radicado N°. 10-161740-00007-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar anticuerpos útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la expresión aberrante de IL-1 alfa, como por ejemplo la inflamación, respuesta inmune, metástasis de tumor y hematopoyesis, entre otras,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78942
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-161740

para solucionar este problema la solicitud presenta anticuerpos monoclonales totalmente humanos que tienen afinidad de unión por la IL-1 alfa muy alta.

7.2. 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 30 de mayo de 2008.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5959085	“Human monoclonal antibodies against human cytokines and methods of making and using such antibodies”	28/Septiembre/1999
D2	Expert Opinion on Biological Therapy, Vol. 7, No 9, págs. 1401-1413	“Antibody therapeutics: isotype and glycoform selection”	07/Septiembre/2007

El documento D1¹ divulga anticuerpos monoclonales, que tienen afinidad de unión por las citoquinas, como ejemplo por IL-1α (Col. 6, líneas 62 a 65; Col. 8, líneas 32 a 35 y Col 10, líneas 60 a 65). El documento enseña además, que los isotipos IgG1 e IgG4, se seleccionan de acuerdo con la citoquina objetivo de interés (Col. 6, líneas 62 a 65, Col. 8, líneas 32 a 35 y Col 10, líneas 60 a 65) y que la región constante de la cadena pesada original puede ser modificada. La actividad, expresada por su IC₅₀, para unirse a IL-1α es 0,015 µg/ml (Col. 20, líneas 59 a 61 y Col. 22, líneas 1 a 3 y 26 a 28) y su Ka es 0,9 X 10⁻⁹ (Col. 20, líneas 33 a 35 y Fig. 1) ó 0,9 X 10⁻⁹ (Págs. 201 a 210). El documento presenta la cadena pesada de la IgGlambda (Homo sapiens) y la cadena ligera de la IgGM (Homo sapiens).

El documento D2² divulga que para lograr una actividad de citotoxicidad máxima, se indica la forma no fucosilada (es decir el isotipo IgG1) (resumen). El documento D2 divulga que la proteína IgG1 es el isotipo de elección en el desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos, de hecho el primer anticuerpo monoclonal recombinante aprobado para tratamiento en oncología fue rituximab que es el isotipo IgG1 (Pág. 1404, Párr. 2). El documento D2 presenta la cadena pesada de la IgGlambda (Homo sapiens) y la cadena ligera de la IgGM (Homo sapiens). El documento D2 enseña que los anticuerpos monoclonales tienen afinidad de unión por las citoquinas, como ejemplo por IL-1α (Resumen y Pág. 1404, Párr. 2); además de enseñar la alta actividad de los anticuerpos, que se manifiesta en que la dosis necesaria es de tan sólo 1,8 g/año.

¹<http://www.google.com/patents?id=ANcWAAAAEBAJ&printsec=abstract&zoom=4&hl=es#v=onepage&q&f=false>

²<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14712598.7.9.1401>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 78942

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-161740

7.3. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, el anticuerpo monoclonal reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un mAb de IgG1 humano purificado que se enlaza específicamente a IL-1a humana, comprendiendo el mAb una cadena pesada unida a una cadena ligera por medio de una unión covalente, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11."* (Pág. 6 del radicado N°. 10-161740-00007-0000).

La tabla 1 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica.

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga anticuerpos monoclonales, que tienen afinidad de unión por las citoquinas, como ejemplo por IL-1 α (Col. 6, líneas 62 a 65; Col. 8, líneas 32 a 35 y Col 10, líneas 60 a 65). El documento enseña además, que los isotipos IgG1 e IgG4, se seleccionan de acuerdo con la citoquina objetivo de interés (Col. 6, líneas 62 a 65, Col. 8, líneas 32 a 35 y Col 10, líneas 60 a 65) y que la región constante de la cadena pesada original puede ser modificada. La actividad, expresada por su IC₅₀, para unirse a IL-1 α es 0,015 μ g/ml (Col. 20, líneas 59 a 61 y Col. 22, líneas 1 a 3 y 26 a 28) y su Ka es 0,9 X 10⁻⁹ (Col. 20, líneas 33 a 35 y Fig. 1) ó 0,9 X 10⁻⁹ (Págs. 201 a 210). El documento presenta la cadena pesada de la IgG1 λ (Homo sapiens) y la cadena ligera de la IgG1 κ (Homo sapiens).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78942

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-161740

Tabla 1

Solicitud	D1	D2
Reiv 1		
Anticuerpo monoclonal humano purificado	Anticuerpo monoclonal humano purificado	Anticuerpo monoclonal humano purificado
Isotipo IgG1	Isotipos IgG1 e IgG4	Isotipo IgG1
se enlaza específicamente a IL-1?	se enlaza específicamente a IL-1?	se enlaza específicamente a IL-1?
	(Col. 6, líneas 62 a 65; Col. 8, líneas 32 a 35 y Col 10, líneas 60 a 65)	(Resumen y Pág. 1404, Párr. 2)
cadena pesada = SEQ ID NO: 9	cadena pesada = SEQ ID NO: 1	cadena pesada de la IgGlambda (<i>Homo sapiens</i>)
cadena ligera = SEQ ID NO: 11	cadena ligera = SEQ ID NO: 2	cadena ligera de la IgGM (<i>Homo sapiens</i>)
	(Págs. 201 a 210)	(Fig. 1)
Actividad:	Actividad:	Actividad:
IC ₅₀ para unirse a IL-6	IC ₅₀ para unirse a IL-1alfa	Dosis de 1,8 g/año
0,001 - 0,010 µg/ml	0,015 µg/ml	
	(Col. 20, líneas 59 a 61 y Col. 22, líneas 1 a 3 y 26 a 28)	
Ka:	Ka:	
3,03 X 10 ⁻¹⁰	0,9 X 10 ⁻⁹	
	(Col. 20, líneas 33 a 35 y Fig. 1)	
	0,9 X 10 ⁻⁹	
(Pág. 34, líneas 21 a 22)	(Págs. 201 a 210)	(Pág. 1410)

Comparación (Blast) de la SEQ ID NO: 9 con la SEQ ID NO de la cadena pesada de la IgGlambda (*Homo sapiens*):

Sequences producing significant alignments:						
Select: All None Selected: 0						
Alignments Download GenPept Graphics Distance tree of results Multiple alignment						
	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Accession
☐	immunoglobulin lambda heavy chain [Homo sapiens]	888	888	100%	0.0	CAA75032.1
☐	anti-rabies SQJA immunoglobulin heavy chain [Homo sapiens]	864	864	100%	0.0	AAQ17823.1
☐	anti-HBs antibody heavy chain [Homo sapiens]	863	863	100%	0.0	BAC08204.1
☐	unnamed protein product [Homo sapiens]	862	862	100%	0.0	BAC05009.1
☐	immunoglobulin gamma heavy chain [Homo sapiens] >gb AEV26701.1 C14mAb heavy chain [synthetic construct]	860	860	100%	0.0	AAB86467.2

Comparación (Blast) de la SEQ ID NO: 11 con la SEQ ID NO de la cadena ligera de la IgGM (*Homo sapiens*):

Sequences producing significant alignments:						
Select: All None Selected: 0						
Alignments Download GenPept Graphics Distance tree of results Multiple alignment						
	Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Accession
☐	monoclonal IgM antibody light chain [Homo sapiens]	451	451	100%	9e-159	AA801772.1
☐	monoclonal IgM antibody light chain [Homo sapiens]	419	419	100%	4e-146	AA801771.1
☐	Unknown (protein for MGC:88785) [Homo sapiens]	416	416	100%	4e-145	AAH73775.1
☐	immunoglobulin kappa light chain V(L) region [Homo sapiens]	417	417	90%	4e-145	BAC01673.1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78942

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-161740

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el anticuerpo del documento D1, es que el anticuerpo de la solicitud tiene la forma de isotipo IgG1.

No hay evidencia de que el anticuerpo de la solicitud, por el hecho de tener la forma de isotipo IgG1, logre algún efecto técnico sorprendente, dado que los resultados tan sólo presentan que su actividad, expresada por la IC₅₀, para unirse a IL-1 α es 0,015 μ g/ml (Col. 20, líneas 59 a 61 y Col. 22, líneas 1 a 3 y 26 a 28) y su Ka es 0,9 X 10⁻⁹ (Col. 20, líneas 33 a 35 y Fig. 1) ó 0,9 X 10⁻⁹ (Págs. 201 a 210).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el anticuerpo que tiene la forma de isotipo IgG4, que se da a conocer en el documento D1, para proporcionar un anticuerpo alternativo que tiene la forma de isotipo IgG1.

El documento D2 enseña que para lograr una actividad de citotoxicidad máxima, se indica la forma no fucosilada (es decir el isotipo IgG1) (resumen). El documento D2 divulga que la proteína IgG1 es el isotipo de elección en el desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos, de hecho el primer anticuerpo monoclonal recombinante aprobado para tratamiento en oncología fue rituximab que es el isotipo IgG1 (Pág. 1404, Párr. 2). El documento D2 presenta la cadena pesada de la IgG1 (Homo sapiens) y la cadena ligera de la IgG1 (Homo sapiens). El documento D2 enseña que los anticuerpos monoclonales tienen afinidad de unión por las citoquinas, como ejemplo por IL-1 α (Resumen y Pág. 1404, Párr. 2); además de enseñar la alta actividad de los anticuerpos, que se manifiesta en que la dosis necesaria es de tan sólo 1,8 g/año.

En consecuencia, la persona versada en la materia remplazaría la región constante de un anticuerpo monoclonal humano IgG4, por la región constante de un anticuerpo monoclonal humano IgG1, manteniendo la región variable que se une específicamente a la IL-1 α y conservando así la especificidad del anticuerpo por la IL-1 α , logrando de esta forma el anticuerpo que es objeto de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada. Por lo cual se considera obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 12 que se refieren a ácidos nucleicos y a un método, no tienen características inventivas adicionales, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Se reitera a la solicitante que se aceptó para examen el nuevo capítulo reivindicatorio del radicado N°. 10-161740-00007-0000 y el examen confirmó la falta de nivel inventivo, según se había comunicado previamente mediante el requerimiento presentado de acuerdo con el Artículo 45.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, el documento D1 sí da a conocer el mismo tipo de secuencias que las del anticuerpo reivindicado; el documento D1 divulga anticuerpos monoclonales que tienen afinidad de unión por IL-1 α y enseña, además, que los isotipos IgG1 e IgG4, se seleccionan de acuerdo con la citoquina objetivo de interés y que la región constante de la cadena pesada original puede ser modificada; lo cual es el mismo tipo de remplazo que se realizó en la solicitud estudiada. Ahora bien, la actividad de los anticuerpos de la solicitud es del mismo nivel (0,001 - 0,010 μ g/ml) que la actividad de los anticuerpos del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78942

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-161740

estado de la técnica presentados en el documento D1 ($IC_{50} = 0,015 \mu\text{g/ml}$ para unirse a IL-1 α), lo cual es una clara indicación para la persona versada en la materia y por tal razón el anticuerpo no tiene nivel inventivo.

Con respecto al argumento de la solicitante según el cual el anticuerpo reivindicado tiene alta afinidad de unión por el antígeno porque su K_d es 2×10^{-9} , se aclara que el parámetro de comparación es la K_a ; de manera que la K_a del anticuerpo reivindicado, que es $3,03 \times 10^{-10}$ (Pág. 34, líneas 21 a 22), es muy similar a la K_a del anticuerpo que se da a conocer en el documento D1, que es $0,9 \times 10^{-9}$ (Col. 20, líneas 33 a 35 y Fig. 1) ó $0,9 \times 10^{-9}$ (Págs. 201 a 210). De manera que la persona versada esperaría esta leve diferencia en la afinidad, la cual hace obvio al anticuerpo reivindicado.

Con referencia a la apreciación de la solicitante según la cual el documento D2 no da a conocer anticuerpos monoclonales con afinidad de unión por IL-1 α , se aclara que no es así, porque el documento revela expresamente anticuerpos monoclonales que tienen afinidad de unión por las citoquinas, como ejemplo por IL-1 α (Resumen y Pág. 1404, Párr. 2). Además el documento D2 indica que para lograr una actividad de citotoxicidad máxima, se recomienda la forma no fucosilada (es decir el isotipo IgG1) (resumen) y que la proteína IgG1 es el isotipo de elección en el desarrollo de anticuerpos monoclonales tal como en el caso del primer anticuerpo monoclonal recombinante aprobado para tratamiento en oncología (rituximab) que es el isotipo IgG1 (Pág. 1404, Párr. 2); además de enseñar la alta actividad de los anticuerpos, que se manifiesta en que la dosis necesaria es de tan sólo 1,8 g/año.

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 "ANTICUERPOS DE INTERLEUCINA-1 ALFA".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78942

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-161740

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Xbiotech, Inc., entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 Dic 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

mjaramillo@gpzlegal.com

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez