

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79585

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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 numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 78942 del 17 de diciembre de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “ANTICUERPOS DE INTERLEUCINA-1 ALFA”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 31 de enero de 2014, con el No. 10-161740-00008-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad XBIOTECH INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que se exponen a continuación:

Frente a la afectación por nivel inventivo la recurrente manifiesta que: “(...) *ni D1 ni D2 divulgan o sugieren que la secuencia de aminoácidos exacta de un anticuerpo monoclonal que tiene una cadena pesada está comprendida por una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11*”.

Continúa la recurrente señalando que: “(...) *D1 describe un anticuerpo monoclonal de IL-1 β denominado 3, en donde, X3 difiere del anticuerpo de la reivindicación 1 en que (i) es un IgG4 y no un IgG1, (ii) tiene una secuencia de aminoácidos de cadena pesada diferente que la SEQ ID NO: 9, y (iii) tiene una menor afinidad de unión de antígeno que el anticuerpo de la reivindicación 1 (...). D1 posiblemente sugiera la alteración de X3 para realizar un IgG1 con una mejor afinidad de unión de antígeno, una persona del oficio normalmente versada en la materia durante el momento en el que se desarrolló la presente invención, habría pensado que esto es completamente especulativo dado que el cambio de la secuencia de aminoácidos de la región constante de un anticuerpo para cambiar su isotipo es bien conocido por tener profundos efectos negativos sobre la afinidad de los anticuerpos para un antígeno*”.

Posteriormente, señala la recurrente: “(...) *D2 enseña que los anticuerpos IgG1 deberían ser seleccionados de manera de lograr una citotoxicidad máxima. Esto, sin embargo, no enseña específicamente o sugiere cualquier cosa acerca del mejoramiento de la afinidad de unión de antígeno de un anticuerpo IgG4 por el cambio de su isotipo a IgG1*” y continua la recurrente argumentando que: “(...) *una persona del oficio normalmente versada en la materia podría reemplazar la región constante de un anticuerpo monoclonal IgG1, manteniendo la región variable que se une específicamente a la IL-1 y por lo tanto, conservando la especificidad del anticuerpo por la IL-1, para de esta manera lograr el anticuerpo objeto de la presente reivindicación 1. Esto es erróneo dado que, el examinador ha asumido incorrectamente que*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79585
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-161740

cambiando la región constante de un anticuerpo no perjudicaría el cambio de su afinidad para el objetivo del antígeno” y continúa señalando que: “las referencias citadas anteriormente, muestran claramente que alterando la región constante también cambia probablemente su afinidad para el antígeno=mediante la confirmación (forma) general de la complementariedad del anticuerpo que determina la región”.

Concluye la recurrente que la reivindicación 1 de la solicitud, presenta nivel inventivo frente a D1 y D2, al igual que las reivindicaciones 2 a 12.

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

Respecto al argumento de la recurrente en donde manifiesta que: “(...) *ni D1 ni D2 divulgan o sugieren que la secuencia de aminoácidos exacta de un anticuerpo monoclonal que tiene una cadena pesada comprendida por una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11*”, este Despacho encuentra que el documento D1 divulga un anticuerpo monoclonal que se une a la IL-1 β humana que comprende una región variable de la cadena pesada (VH) definida por los aminoácidos (AA) 1 a 122 de una secuencia codificada por la SEQ ID NO: 1 y una región variable de la cadena ligera (VL) definida por los aminoácidos (AA) 1 a 108 de una secuencia codificada por la SEQ ID NO: 2 (Rv. 2, Col. 41). Al realizar el alineamiento BLAST de las secuencias divulgadas en D1 frente a las secuencias de la región variable de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo de la presente solicitud, se establece que contrario a lo señalado por la recurrente la secuencia SEQ ID NO: 9 presenta una identidad del 100% en los residuos de AA 1 a 126 frente a la SEQ ID NO: 1 divulgada en el documento D1, es decir, que comparte la región variable de la VH (Figura 1). Asimismo, la SEQ ID NO: 11 presenta una identidad del 100% en los residuos de AA 1 a 128 frente a la SEQ ID NO: 2 divulgada en el documento D1, es decir, que comparte la región variable de la VL (Figura 2).

Figura 1. Alineamiento BLAST de las secuencias SEQ ID NO: 9 de la reivindicación 1 y las SEQ ID NO: 1 de la anterioridad D1

RID SBZ1J9ZK114 (Expires on 06-22 07:50 am)	
Query ID	Icl Query_13483
Description	US_5959085_A_1
Molecule type	nucleic acid
Query Length	418
Subject ID	Icl Query_13485
Description	WO_2009_148575_9
Molecule type	amino acid
Subject Length	471
Program	BLASTX 2.2.31+ ► Citation

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79585
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-161740

Range 1: 1 to 126 Graphics						
				▼ Next Match	▲ Previous Match	
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	Frame
264 bits(675)	4e-91	Compositional matrix adjust.	126/126(100%)	126/126(100%)	0/126(0%)	+1
Query	1	MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCTASGFTFSMFGVHWRQAP		180		
Sbjct	1	MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCTASGFTFSMFGVHWRQAP		60		
Query	181	GKGLEWVAASVYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNILFLQMSRLLEDVAVYYCARGRP		360		
Sbjct	61	GKGLEWVAASVYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNILFLQMSRLLEDVAVYYCARGRP		120		
Query	361	KVVIPA 378				
Sbjct	121	KVVIPA 126				

Figura 2. Alineamiento BLAST de las secuencias SEQ ID NO: 11 de la reivindicación 1 y las SEQ ID NO: 2 de la anterioridad D1

RID SBYX5F63114 (Expires on 06-22 07:47 am)	
Query ID	lcl Query_43903
Description	US_5959085_A_2
Molecule type	nucleic acid
Query Length	384
Subject ID	lcl Query_43905
Description	WO_2009_148575_11
Molecule type	amino acid
Subject Length	236
Program	BLASTX 2.2.31+ ► Citation

Range 1: 1 to 128 Graphics						
				▼ Next Match	▲ Previous Match	
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	Frame
235 bits(599)	3e-83	Compositional matrix adjust.	128/128(100%)	128/128(100%)	0/128(0%)	+1
Query	1	MDMRVPAQ11g1111WFGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQ		180		
Sbjct	1	MDMRVPAQ11g1111WFGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQ		60		
Query	181	KPGKAPKLLIYEASNLETGVPSTRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQTSSFLLSF		360		
Sbjct	61	KPGKAPKLLIYEASNLETGVPSTRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQTSSFLLSF		120		
Query	361	GGGKVEH 384				
Sbjct	121	GGGKVEH 128				

Por lo tanto, este Despacho encuentra que contrario a lo argumentado por la recurrente el anticuerpo monoclonal de la presente solicitud tiene la misma región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera que el anticuerpo divulgado en el documento D1, toda vez que el alineamiento BLAST muestra una identidad del 100% entre las SEQ ID NO: 1 y 2 del documento D1 y las secuencias SEQ ID NO: 9 y 11 de la presente solicitud.

Respecto al argumento de la recurrente según el cual: “(...) D1 describe un anticuerpo monoclonal de IL-1 β denominado 3, en donde, X3 difiere del anticuerpo de la reivindicación 1 en que (i) es un IgG4 y no un IgG1 (...). Aunque D1 posiblemente sugiera la alteración de X3 para realizar un IgG1 con una mejor afinidad de unión de antígeno, una persona del oficio normalmente versada en la materia durante el momento en el que se desarrolló la presente invención, habría pensado que esto es completamente especulativo dado que el cambio de la secuencia de aminoácidos de la región constante de un anticuerpo para cambiar su isotipo es bien conocido por tener profundos efectos negativos sobre la afinidad de los anticuerpos para un antígeno”.

Este Despacho aclara a la recurrente que el documento D1 además de sugerir el cambio de isotipo del anticuerpo X3 de un isotipo IgG4 a IgG1, IgG2, IgG3, IgA, IgD,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79585

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-161740

IgM o IgE, enseña los medios técnicos para modificar la región constante de la cadena pesada amplificando mediante PCR un plásmido que presenta en 5' un cebador de la cadena VH al cual se une en 3' un cebador de la región VH que incluye una cola de la región constante deseada, por ejemplo IgG1 o IgG2, para generar el ADN que codifica la cadena pesada; el cual posteriormente es digerido con las enzimas apropiadas y ligado en un nuevo vector de expresión que contiene la cadena pesada deseada (Col. 11, Línea 60 a Col. 12, Línea 6). El documento D1, señala que este procedimiento permite realizar la producción de un anticuerpo monoclonal recombinante con la región variable de IgG4 y la región constante de un isotipo humano diferente, el cual presenta las características de unión del IgG4 y las funciones efectoras asociadas al isotipo IgG1, IgG2, etc. (Col. 12, Líneas 6 a 16). Asimismo, este Despacho no encuentra evidencia experimental que sustente la afirmación relacionada con la afinidad, toda vez que el documento D1 enseña que el anticuerpo X3 presenta una constante de afinidad en equilibrio (K_a) de $5.9 \times 10^9 M^{-1}$ (Col. 20, Líneas 31 a 35), mientras que en la presente solicitud se divulga una constante de disociación (K_d) de $2 \times 10^{-10} M$ (ejemplo 6) para el anticuerpo de la reivindicación 1; teniendo en cuenta que la K_d representa el inverso de la K_a ($1/K_a$), se estima que la K_d del anticuerpo divulgado en el documento D1 es de $1.7 \times 10^{-10} M$, lo cual evidencia claramente que las modificaciones de la región constante de la cadena pesada del anticuerpo X3 del documento D1 no derivan en resultados sorprendentes en términos de la disociación del anticuerpo a su ligando.

Respecto al documento D2, señala la recurrente: “(...) D2 enseña que los anticuerpos IgG1 deberían ser seleccionados de manera de lograr una citotoxicidad máxima. Esto, sin embargo, no enseña específicamente o sugiere cualquier cosa acerca del mejoramiento de la afinidad de unión de antígeno de un anticuerpo IgG4 por el cambio de su isotipo a IgG1”. Este Despacho encuentra que el documento D2 enseña que los anticuerpos monoclonales inicialmente desarrollados para el tratamiento de enfermedades crónicas empleaban un isotipo IgG4 debido a las sugerencias de que este isotipo no activaba las cascadas inflamatorias (Párr. 1, Col. 1, Pág. 1407), sin embargo, posteriormente los estudios mostraron que los complejos inmunes de IgG4 pueden activar las células que expresan el receptor $Fc\gamma RI$, presentan afinidad funcional por el receptor $Fc\gamma RIIIa-V158$ y son capaces de inducir citotoxicidad mediada por anticuerpo (Párr. 1, Col. 2, Pág. 1407).

Por lo tanto, a partir de las enseñanzas de las propiedades equivalentes de los isotipos IgG4 e IgG1 en términos de la inducción de citotoxicidad celular mediada por anticuerpo divulgada en el documento D2 (Col. 2, Pág. 1404) junto con las enseñanzas del documento D1 que revela los medios técnicos para modificar el isotipo IgG4 del anticuerpo X3 (Col. 11, Línea 60 a Col. 12, Línea 6), una persona medianamente versada en la materia llegaría inequívocamente al diseño de un anticuerpo monoclonal con la región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo X3 divulgado en el documento D1 pero con la región constante de la cadena pesada modificada a IgG1, tal como el reclamado en la presente solicitud.

Respecto al argumento de la recurrente que manifiesta: “(...) una persona del oficio normalmente versada en la materia podría reemplazar la región constante de un

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79585

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-161740

anticuerpo monoclonal IgG1, manteniendo la región variable que se une específicamente a la IL-1 y por lo tanto, conservando la especificidad del anticuerpo por la IL-1, para de esta manera lograr el anticuerpo objeto de la presente reivindicación 1. Esto es erróneo dado que, el examinador ha asumido incorrectamente que cambiando la región constante de un anticuerpo no perjudicaría el cambio de su afinidad para el objetivo del antígeno” y continúa señalando que: “las referencias citadas anteriormente, muestran claramente que alterando la región constante también cambia probablemente su afinidad para el antígeno mediante la confirmación (forma) general de la complementariedad del anticuerpo que determina la región”.

Al evaluar las referencias citadas por la recurrente, este Despacho encuentra que la publicación de Torres M.T y Casadevall, A. (2007)¹ enseña que anticuerpos IgG4 (modificados en la región bisagra) presentan valores similares de afinidad de unión por el antígeno que anticuerpos IgG1 no modificados (Box 2, Pág. 94); esta divulgación va en contraposición del argumento de la recurrente, toda vez que modificaciones entre el isotipo IgG4 e IgG1 no modificaron la afinidad por el antígeno. Respecto a las otras referencias citadas por la recurrente, este Despacho encuentra que corresponden a estudios experimentales de anticuerpos con actividades específicas tales como anti-HIV² y anti-DNA de doble cadena³, que no se encuentran relacionados con los anticuerpos de la presente solicitud y, por tanto, no se consideran relevantes para el presente caso, toda vez que la afinidad y especificidad de la interacción anticuerpo/antígeno solamente se puede establecer mediante experimentación; al respecto este Despacho reitera a la recurrente que al comparar los datos experimentales de la presente solicitud frente a la anterioridad D1, no se encontraron diferencias en las constantes de afinidad (Ka) reportadas para el anticuerpo X3 (divulgado en D1) y el anticuerpo de la presente solicitud, por lo cual se concluye que la modificación del isotipo de IgG4 a IgG1 en el anticuerpo anti-IL-1 α no modifica la afinidad por el antígeno (IL-1 α) y por ende no genera ningún resultado sorprendente que evidencie el aporte inventivo de dicha modificación de isotipo en las propiedades del anticuerpo de la reivindicación 1.

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

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y

¹ Marcela Torres and Arturo Casadevall. (2007). The immunoglobulin constant region contributes to affinity and specificity. Trends in Immunology Vol.29 No.2

² Tudor, D., et al., (2012) Isotype modulates epitope specificity, affinity, and antiviral activities of anti-HIV-1 human broadly neutralizing 2F5 antibody. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 109 no. 31.

³ Chaim, P. Arthritis & Rheumatism, Volume 63, November 2011 Abstract Supplement.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79585

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-161740

Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 78942 del 17 de diciembre de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, mjaramillo@gpzlegal.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño

Revisó: Jeny Paola Villate Becerra

Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez