

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

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 17 de febrero de 2011, con el N° 11-019241-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Ambrx, Inc y Eli Lilly and Company, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIPÉPTIDOS G – CSF BOVINOS MODIFICADOS Y SUS USOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2009/051388 del 22 de julio 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° 10828, notificado por fijación en lista el 02 de septiembre de 2014, 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° 11-019241-00013-0000 del 24 de noviembre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 8 que reemplaza(n) 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 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 por otra parte el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina señala: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."*

En cuanto a la(s) reivindicación(es) 5 a 7 incluida(s) en el escrito radicado

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

bajo el N° 11-019241-00013-0000, no se ajusta(n) a los parámetros establecidos en el artículo 30 anteriormente transcrito, por que mencionan un porcentaje de actividad esperado para un ensayo y el conteo de neutrófilos al administrar ciertas dosis del polipéptido después de 72 horas. Lo mencionado en estas reivindicaciones no son características técnicas esenciales que definan el objeto de la solicitud, sino que se consideran como resultados a alcanzar, porque la obtención de estos resultados no solo se logra mediante el empleo de la materia reclamada en la presente solicitud, sino que incluye las alternativas presentes y futuras que conducen a obtener dichos resultados.

SÉPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 8 presentes en el radicado N° 11-019241-00013-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener compuestos alternativos para el tratamiento de mastitis y de la enfermedad respiratoria bovina (ERB). Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de polipéptidos pegilados como inductores del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G – CSF), para el tratamiento de mastitis y de la enfermedad respiratoria bovina (ERB).

7.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de julio 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:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2008/0146781	"Modified human four helical bundle polypeptides and their uses"	19/Junio/2008
D2	US2005/0142102	"Methods of treating neurological conditions with hematopoietic growth factors"	30/Junio/2005

El documento D1¹ divulga polipéptidos modificados por lo menos con un aminoácido no natural, unido a un polímero funcional como polietilenglicol (Pág. 1, párr. [0002]; pág. 6, párr. [0040] – [0041]).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2008146781A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20080619&DB=&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

El documento D2² divulga una secuencia correspondiente a un polipéptido estimulador de G – CSF (Pág. 65, SEQ ID N° 32).

7.3. 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 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 polipéptido reclamado en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Un polipéptido bG – CSF pegilado que comprende la secuencia SEQ ID N° 1 o la secuencia SEQ ID N° 2, donde la posición 133 de la SEQ ID N° 1 o la posición 134 de la SEQ ID N° 2 se sustituye por una p – acetilfenilalanina, donde la p – acetilfenilalanina se une a un polímero soluble en agua que comprende una fracción de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 10kDa a 40kDa” (Pág. 17 del radicado N° 11-019241-00013-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Un polipéptido bG – CSF	Un polipéptido hG – CSF	Un polipéptido G – CSF proveniente de <i>Bos taurus</i>
Corresponde a las secuencias SEQ ID No 1 y SEQ ID No 2	Corresponde a la secuencia SEQ ID No 29 (Pág. 119 y 120)	Corresponde a la secuencia SEQ ID No 32 (Pág. 65)
La posición 133 de SEQ ID N° 1 o la posición 134 de SEQ ID N° 2 (correspondientes a Thr) esta sustituido por el aminoácido p – acetilfenilalanina	El polipéptido puede sustituirse en la posición (la posición 134 corresponde a Thr) (Pág. 8, párr. [0053]) esta sustituido por un aminoácido no natural de la Fórmula: (CH₂)_nR₁COR₂ R₃HN COR₄ Donde R₁ es arilo, n es 1, R₂ y R₃ son H (Pág. 9, párr. [0061])	No se menciona
El polipéptido se une a un polímero soluble en agua que	El polipéptido se une a un polímero bifuncional soluble en agua que	No se menciona

2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2005142102A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050630&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

comprende una fracción de polietielglicol	comprende polietilenglicol que pesa entre 0.1 kDa – 50kDa (Pág. 6, párr. [0041] – [0042]; pág. 11, párr. [0082] – [0083]; pág. 62, párr. [0460])	
---	--	--

Como se dijo anteriormente, el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a los polipéptidos de la presente solicitud de acuerdo con la reivindicación 1, porque se divulga un polipéptido estimulante de Factor de Crecimiento de Colonias de granulocitos (G – CSF) de la SEQ ID N° 29 que puede ser modificado por sustitución o inserción de aminoácidos no naturales, donde este polipéptido se une a polímeros hidrosolubles como polietilenglicol, donde la sustitución se puede llevar a cabo en la Thr de la posición 134, donde el dominio en el cual se encuentra este aminoácido se describe por la secuencia APALQPTQGAMP (Pág. 6, párr. [0041] – [0042]; Pág. 8, párr. [0053]; pág. 9, párr. [0061]; pág. 11, párr. [0082] – [0083]; pág. 62, párr. [0460]; pág. 119 y 120, SEQ ID N° 29).

La diferencia entre el polipéptido descrito en la solicitud con respecto al polipéptido mencionado en el documento D1, radica en que el polipéptido de la solicitud es un polipéptido G – CSF es de origen bovino con el dominio descrito por la secuencia APAVCQPTQGAMP (T es Thr en la posición 134), mientras que el polipéptido descrito en el documento D1 es un polipéptido G – CSF es de origen humano, donde el dominio se describe por la secuencia APALQPTQGAMP (T es Thr en la posición 134).

Esta diferencia le confiere al polipéptido pegilado de la solicitud el efecto técnico de incrementar la cantidad de neutrófilos en un bovino, cifra que se mantiene durante más de 72 horas. La sociedad solicitante afirma que la modificación de la proteína nativa en el desarrollo de la invención descrita en el documento D1 disminuye la actividad (D1: Pág. 87, párr. [0691, tabla 6]). Sin embargo, al analizar los datos obtenidos por la solicitante, también se observa que la pegilación de la proteína disminuye la actividad de la misma y también su actividad es inferior si se compara con agentes ampliamente conocidos como estimulantes de colonias de granulocitos como Filgastrim (Neupogen) o Filgastrim pegilado (Neulastim). Para el documento D1, la sustitución en la posición 134 por p – acetil fenilalanina no modifica la actividad de manera significativa con respecto a la proteína nativa, mientras que la pegilación de la proteína nativa de la solicitud también disminuye su actividad, como es evidente en la página 357, tablas 7 y 8.

El problema técnico objetivo que se pretende resolver es el siguiente: Cómo modificar el polipéptido divulgado en el documento D1 para obtener un polipéptido pegilado alternativo para el tratamiento de infecciones en bovinos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

El documento D2 divulga en la página 65, el polipéptido correspondiente a la secuencia SEQ ID N° 32, el cual procede de *Bos taurus* de origen bovino, que contiene el dominio de la secuencia APAVCQPTQGAMP (T es Thr en la posición 154).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos mencionados en los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo, modificaría el polipéptido pegilado de origen humano descrito en el documento D1, reemplazándolo por el polipéptido de origen bovino descrito en el documento D2, teniendo en cuenta que el documento D1 menciona la sustitución del aminoácido Thr en la posición 134 por un aminoácido no natural y la respectiva pegilación del mismo, teniendo en cuenta que el péptido de la SEQ ID N° 32 de origen bovino del documento D2 contiene el mismo dominio descrito en el péptido de origen humano, donde se encuentra una Thr susceptible de pegilación en el documento D1, para obtener el polipéptido pegilado propuesto en esta solicitud, de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo con los documentos D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La solicitante afirma que el objeto divulgado en el documento D1 es muy general, porque da a conocer polipéptidos que comprende un gran número de posibles variables a partir del péptido humano G – SCF, pero no demuestra algún ejemplo funcional, sino que el objeto de estudio del documento D1 consiste en el desarrollo prospectivo de variables del péptido hG – CSF funcionales, con actividad superior y vida media prolongada, por lo que las enseñanzas del documento D1 no se consideran suficientes para obtener polipéptidos G – CSF activos en bovinos que contienen p – acetil fenilamina en la posición 133 de la SEQ ID N° 1 o en la posición 134 de la SEQ ID N° 2, que además contiene un polímero soluble en agua como polietilenglicol.

Aunque el polipéptido pegilado de la solicitud es de origen bovino, mientras que el polipéptido divulgado en el documento D1 es de origen humano, ambos polipéptidos contienen un mismo dominio que comprende los mismos sitios activos tienen la misma estructura independientes del origen, de manera que para la persona normalmente versada en la materia sería obvio identificar un péptido alternativo bovino como el divulgado en el documento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

D2 y modificarlo en el sitio activo conservado del polipéptido del documento D1 y de esta manera llegar al péptido reclamado.

Por otra parte, la solicitante afirma que el documento D2 no motivaría a una persona normalmente versada en la materia para obtener los péptidos de la solicitud, porque este documento se refiere a un método de tratamiento para anomalías neurológicas, que consiste en administrar un factor hematopoyético. Si bien es cierto que este documento divulga péptidos G – CSF bovinos, las características que exhiben estos péptidos son las siguientes:

a) Reemplazar Cys por Ser en los residuos 17, 36, 42, 64 o 74; b) Reemplazar el residuo 1 por Ala; c) Reemplazar Asp por Ser en la posición 27; d) Sustituir los residuos 50 – 56 con la secuencia Leu–Gly–His–Ser–Leu–Gly–Ile; e) modificar la His de las posiciones 43, 79, 156 o 170.

De acuerdo a las objeciones anteriores hacia los documentos D1 y D2, esta Oficina aclara que los documentos referidos contienen las características técnicas esenciales reclamadas en la solicitud, porque el documento D1 menciona un polipéptido humano G – CSF de SEQ ID N° 39, donde se plantea la posibilidad de sustituir el aminoácido 134 (Thr) por un aminoácido no natural que se pegila, donde el PEG unido tiene un peso molecular de 0.1kDa – 50kDa, mas preferiblemente entre 10kDa – 40kDa, donde la diferencia entre la solicitud y el documento D1 es la naturaleza del péptido G – CSF, dado que el péptido de la solicitud es de origen bovino, mientras que el péptido del documento D1 es humano. Para suplir esta diferencia, el documento D2 divulga un péptido G – CSF de origen bovino, de tal forma que una persona versada en la materia puede modificar los polipéptidos del documento D1, incluyendo el péptido del documento D2 de origen bovino, para obtener de manera obvia los polipéptidos de la solicitud.

La solicitante sostiene que la falta de nivel inventivo de la solicitud no tiene fundamento y que no se demuestra con claridad la obviedad de la solicitud con respecto a los documentos D1 y D2. Para esto, la solicitante se remite al documento WO2007/011166, el cual enseña mutantes del polipéptido humano G – CSF, donde se sustituyen residuos específicos con cisteína, la cual se encuentra conjugada a un polímero biocompatible como PEG, donde los aminoácidos próximos al sitio de pegilación crean un microentorno que pueden generar impedimento estérico, como por ejemplo, los aminoácidos cercanos a Tyr133 crean un microentorno, haciendo diferente este polipéptido, con respecto a los demás que se modifican en otros residuos. Además, el artículo “*Crystal Structure of Canine and Bovine Granulocyte – Colony Stimulating Factor (G - CSF)*” menciona que no existe la estructura cristalina de los residuos 131 – 136 del bucle CD por su gran movilidad, de tal manera que se considera errado suponer que los péptidos G – CSF

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

humano y bovino sean iguales, sobre todo en las proximidades de Tyr 133.

Adicionalmente, la solicitante argumenta que ninguno de los documentos citados en el examen de patentabilidad, divulgan polipéptidos mutantes del polipéptido G – CSF bovino. De hecho, el documento WO2007/011166 menciona una mutación puntual en la posición 133, la cual se encuentra pegilada por PEG de 20kDa. Adicionalmente, este documento proporciona sustituciones puntuales en el bucle CD (posiciones 126 a 143 de G – CSF) donde los aminoácidos Ala128, Ala130, Leu131, Gln132, Thr134, Gln135, Gly136, Ala137, Met138, Ala140 y Ala142, son sustituidos por Cys como sustituyente conservativo para en función de conservar la polaridad y el tamaño de la cadena lateral, de tal manera que se caracteriza la capacidad de conjugación de PEG – cisteína. Los resultados obtenidos demuestran que las mutaciones Ala128Cys, Ala140Cys y Ala142Cys no se lograron obtener; que las mutaciones Ala130Cys y Leu131Cys se pegilaron de manera deficiente; las mutaciones Gly136Cys y Met138Cys no se lograron pegar, demostrando que a la luz del estado de la técnica, no es posible predecir el objeto de la solicitud.

De acuerdo a las referencias anteriores, esta Oficina aclara que no se puede considerar como fundamento válido la comparación de la solicitud con el documento WO2007/011166, porque si bien este documento menciona polipéptidos pegilados de G – CSF de origen bovino, las sustituciones planteadas en este documento consisten en modificar los aminoácidos y en su lugar incluir cisteína, como aminoácido para incluir de manera más fácil el grupo PEG. Una persona normalmente versada en la materia sabe que de todos los aminoácidos, el más reactivo de todos es la cisteína porque el hidrógeno del grupo –SH de la cadena lateral se desplaza fácilmente por la diferencia de electronegatividad entre los átomos y por lo tanto, es más fácil establecer un enlace covalente con grupos de mayor electronegatividad que el hidrógeno. Bajo esta óptica, la solicitud no es comparable con respecto a los péptidos del documento WO2007/011166, porque este documento enseña que la mutación y pegilación del polipéptido en la posición 133 y en las proximidades es inviable por el microentorno. Sin embargo, el documento D1 menciona la sustitución y la pegilación del polipéptido en la posición 134, demostrando actividad, por lo que el documento D1 no solo anticipa el objeto de la solicitud y otorga un efecto técnico, sino que también supera el prejuicio generado por las enseñanzas del documento WO2007/011166.

La solicitante menciona también que el hecho de que la homología entre el G – CSF humano y el G – CSF bovino sea del 81%, la persona versada en la materia no esperaría que las modificaciones realizadas resulten activas, sino que obtendría polipéptidos de características totalmente diferentes a las reclamadas en la solicitud. Además, en la Tabla 9 de la descripción se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

muestran 5 variantes del polipéptido bovino G – CSF, entre las que se destaca la variante 20kPEG – BT133, que demuestra la conservación de la actividad biológica en comparación con el polipéptido silvestre, por lo que el efecto no se considera previsible con respecto al estado de la técnica citada en el examen de patentabilidad ni al documento WO2007/011166 citado en esta respuesta.

Para el argumento expuesto, esta Oficina aclara que los documentos D1 y D2 de acuerdo a lo establecido previamente, conduce a obtener el objeto de la solicitud, teniendo en cuenta que la sustitución y pegilación descrita en la posición Thr134 para el documento D1 se puede realizar en el péptido bovino sugerido en el documento D2, donde en la posición 134 también se encuentra Thr, por lo que la sustitución planteada en el péptido del documento D1 se puede realizar en la posición 134 del documento. En cuanto a la actividad propuesta, esta no se considera sorprendente porque el documento D1 establece que la actividad del polipéptido G – CSF de la solicitud tiene actividad equivalente a los factores estimulantes de colonias de neutrófilos (Filgastrim y Pegfilgastrim), teniendo en cuenta que la base de la determinación en el documento D1 consiste en la inducción de neutropenia con ciclofosfamida (), por lo que el péptido pegilado del documento D1 tiene el efecto de incrementar la cantidad de neutrófilos a partir de una condición de neutropenia inducida por un agente citotóxico (Pág. 95 y 96, ej. 38 y 39), lo que caracteriza una ventaja con respecto a los polipéptidos pegilados de la solicitud.

Para evidenciar los resultados inesperados, la solicitante menciona que el documento WO2007/011166 divulga un péptido Thr134Cys con mejores propiedades que el polipéptido silvestre con respecto a la vida media y a la activación de neutrófilos, por lo que una persona versada en la materia esperaría que un mutante con actividad disminuida también tenga una vida media disminuida. Sin embargo, el polipéptido de la solicitud bG – CSF T133pAF 20K PEG manifiesta actividad *in vivo* superior y una vida media superior que las del péptido bG – CSF en su forma silvestre.

De acuerdo a lo anterior, Esta Oficina aclara que la solicitante asume una relación *a priori* que no se puede establecer, donde la vida media de un compuesto en el organismo es proporcional a la actividad del mismo. La vida media se considera como un factor para determinar cuánto tiempo dura un compuesto farmacológicamente activo dentro del organismo (depende de factores como por ejemplo si el compuesto se almacena o no dentro de otros compartimentos tales como tejido graso, fluidos, tejido óseo; o si la velocidad de metabolismo es rápida o lenta; entre otros factores), pero este parámetro no puede determinar cuánto tiempo dura dicho compuesto unido a su respectivo receptor, por lo que no es correcto afirmar que la persona

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:150

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-019241

normalmente versada en la materia pueda concluir que a mayor actividad, mayor tiempo de vida media, como concluye la solicitante.

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 "POLIPÉPTIDOS G – CSF BOVINOS MODIFICADOS".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Ambrx, Inc y Eli Lilly and Company, 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 06 Ene 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández