

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28662

Por la cual se resuelve un recurso de reposición
CERTIFICADO

Rad. PCT/10-014090A

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. 73077 del 29 de Noviembre de 2013 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “ANTICUERPO ANTI-CD37 DERIVADO DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL MURINO”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 14 de Enero de 2014 con el No. 10-014090-A-00004-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Con relación al análisis de nivel inventivo señala la recurrente que la invención reclama específicamente el anticuerpo humanizado B2 que se une a CD37 y que se define por: una cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID No. 36 y una cadena ligera que comprende la secuencia SEQ ID No. 38.

Señala la recurrente que D1 divulga proteínas de fusión de inmunoglobulina y dominios de unión diseñados molecularmente y proteínas de unión recombinantes inmunológicamente activas, incluyendo proteínas de fusión de inmunoglobulina y una cadena sencilla Fv. Continúa la recurrente señalando que la SEQ ID NO:13 corresponde a un fragmento variable de cadena sencilla que proviene de ratón, y que es anti-CD37 humano pero sin embargo, el anticuerpo de la reivindicación 1 corresponde a un anticuerpo humanizado que contiene una cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 36 y una cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 38 y las sustituciones S239D y I332E en la región Fc.

Concluye la recurrente que la diferencia entre el fragmento variable de cadena sencilla anti-CD37 de D1 (SEQ ID NO: 13) y el anticuerpo de la solicitud no es la inserción de mutaciones en el dominio Fc, ya que dicha secuencia es completamente diferente a las cadenas variables pesadas y ligeras de SEQ ID NO: 6 y 12, y a las cadenas pesadas y ligeras completas de SEQ ID NO: 36 y 38 de la reivindicación 1.

Continúa la recurrente señalando que D2 divulga variantes de Fc con propiedades mejoradas de unión al receptor Fc, pero que aunque D2 enseñe dichas mutaciones eso no significa que la persona versada en la materia al aplicar dichas mutaciones llegaría al anticuerpo reclamado en la invención.

Concluye la recurrente que D1 y D2 no conducen de forma inmediata al anticuerpo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28662

Por la cual se resuelve un recurso de reposición
CERTIFICADO

Rad. PCT/10-014090A

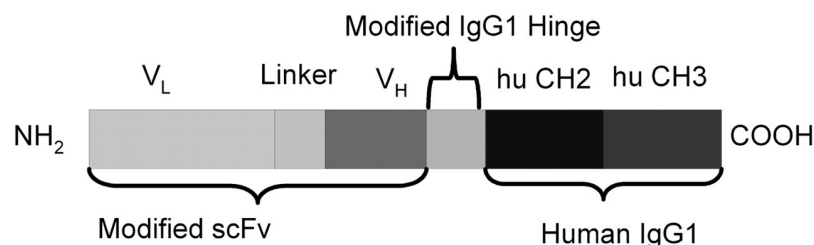
humanizado de la invención, ni tampoco revelan la solución al problema técnico por lo que la invención reclamada reviste nivel inventivo.

Finalmente, señala la recurrente que el anticuerpo B2 reclamado exhibe mayor actividad citotóxica y mayor potencia en comparación con los anticuerpos alemtuzumab y rituximab y mayor actividad pro-apoptótica al entrecruzar con IgG y que dicha actividad no era derivable de D1 y D2, pues nada en dichos documentos siquiera le permitía prever su estructura particular y mucho menos su actividad.

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

En lo que respecta al nivel inventivo, la solicitante manifiesta que los elementos de los anticuerpos reclamados en la invención no están divulgados en las anterioridades D1 y D2, ya que D1 divulga proteínas de fusión de inmunoglobulina y una cadena sencilla Fv, mientras que D2 divulga variantes de Fc con propiedades mejoradas de unión. Señala la recurrente que si la persona versada en la materia siguiera las enseñanzas de D1 a lo sumo tendría un fragmento de cadena sencilla anti-CD37 humano, el cual al ser modificado para incluir las mutaciones en el dominio Fc divulgadas en D2 no obtendría el anticuerpo humanizado B2 reclamado en la solicitud.

Al respecto cabe señalar que a partir del análisis de la estructura de las proteínas de fusión divulgadas en D1, se encuentra que dicha proteína incluye las regiones variables de la cadena ligera y pesada de la SEQ ID NO: 13 unidas a través de una región bisagra modificada a las regiones CH2 y CH3 de la cadena pesada de la IgG o IgA humana, como se muestra en el siguiente diagrama:



Por su parte, el anticuerpo reclamado en la reivindicación 1 está conformado por cuatro cadenas peptídicas que conforman dos heterodímeros integrados por una cadena ligera y una pesada (H-L), donde:

- La cadena ligera completa corresponde a la SEQ ID NO: 38
- La cadena pesada completa corresponde a las SEQ ID NO: 36

Asimismo, al comparar las regiones variables de la presente solicitud frente a D1 mediante un alineamiento local de las secuencias, se observa que las regiones variables de la cadena ligera y pesada divulgadas en D1 (SEQ ID NO: 13) incorporan

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28662
Por la cual se resuelve un recurso de reposición
CERTIFICADO

Rad. PCT/10-014090A

un segmento de unión (“linker”) que corresponde a un péptido de 15 AA ubicados entre la posición 128 y 143 de la mencionada secuencia; por otra parte, los alineamientos muestran que aunque las secuencias en comparación presentan más de un 85% de identidad, las regiones variables de la cadena ligera y pesada del anticuerpo reclamado presentan modificaciones no conservativas en más del 7% de los aminoácidos, las cuales se agrupan en 3 regiones de baja identidad frente a la anterioridad.

BLAST entre la secuencia SEQ ID NO: 12 (región variable de la cadena ligera) (Sbjct) y SEQ ID NO: 13 (Query) divulgada en D1

US_2010_0189722_A1_12

Sequence ID: lcl|Query_50313 Length: 108 Number of Matches: 2

Range 1: 1 to 107 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
196 bits(498)	5e-68	Compositional matrix adjust.	92/107(86%)	100/107(93%)	0/107(0%)
Query 21	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVYSYLAWYQQKQKSPQLLVSFAKTLAEGVPS	80	DIQMTQSP+SLASVG+ VTITCRTSENVYSYLAWYQQK GK+P+LLVSFAKTLAEGVPS		
Sbjct 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENVYSYLAWYQQKPGKAPKLLVSFAKTLAEGVPS	60			
Query 81	RFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHHSDNPWTFGGGTELEIK	127	RFSGSGSGT F+L ISSLPED +YFCQHHSDNPWTFG GT++EIK		
Sbjct 61	RFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYFCQHHSDNPWTFGGTKVEIK	107			

BLAST entre la secuencia SEQ ID NO: 6 (región variable de la cadena pesada) (Sbjct) y SEQ ID NO: 13 (Query) divulgada en D1

US_2010_0189722_A1_6

Sequence ID: lcl|Query_22497 Length: 116 Number of Matches: 3

Range 1: 1 to 116 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
205 bits(522)	1e-71	Compositional matrix adjust.	97/116(84%)	107/116(92%)	0/116(0%)
Query 144	AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWKQNGKSLEWIGNIDPYYGGTTY	203	AVQL QSG E++KPG+SVK+SCKASGYSFTGYNMNWK+Q G+ LEW+GNIDPYYGGTTY		
Sbjct 1	AVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTGYNMNWRQAPGQGLEWMGNIDPYYGGTTY	60			
Query 204	NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTSTVTVSS	259	NRKFKG+ TLTVDKSSSTAYM+L SL SED+AVYYCARSVGPMDYWGQGT VTVSS		
Sbjct 61	NRKFGRVTLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSVGPMDYWGQGLTVTVSS	116			

A partir de estos análisis se pueden establecer las siguientes diferencias entre el anticuerpo de la presente solicitud y el fragmento de cadena sencilla anti-CD37 divulgado en D1:

Tabla 1. Comparación de las características del anticuerpo reclamado en la presente solicitud y la divulgación de D1

Anticuerpo de la reivindicación 1	Proteína de fusión divulgada en D1
-----------------------------------	------------------------------------

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28662

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

CERTIFICADO

Rad. PCT/10-014090A

Conformado por cuatro cadenas peptídicas que conforman dos heterodímeros integrados por una cadena ligera y una pesada (H-L)	Conformada por una secuencia lineal de péptidos (regiones variables de la cadena ligera, pesada y región Fc) unidos por linkers
Contiene una cadena ligera que comprende región constante y variable (SEQ ID NO: 38) con una identidad de 86% frente a la región variable de la cadena ligera de D1 y modificaciones no conservativas en el 7% de los AA	Contiene la región variable de la cadena ligera (péptidos 21 a 127 de la SEQ ID NO: 13)
Contiene una cadena pesada que comprende región variable y constante (SEQ ID NO: 36) donde la cadena pesada corresponde a IgG humana con la inserción de las mutaciones S239D y I322E, con una identidad de 84% frente a la región variable de la cadena pesada de D1 y modificaciones no conservativas en el 8% de los AA	Contiene la región variable de la cadena pesada (péptidos 144 a 259 de la SEQ ID NO: 13) y las regiones CH2 y CH3 de la cadena pesada de la IgG o IgA humana,

Por otra parte, en relación con la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, se encuentra que la inserción de las mutaciones del dominio Fc divulgadas en D2 en la proteína de fusión enseñada en D1 no permitiría a una persona versada en la materia obtener el anticuerpo de la presente solicitud, toda vez que dichas enseñanzas llevarían al diseño de una proteína de fusión de cadena sencilla conformada por una región variable de cadena ligera y pesada (SEQ ID NO: 13) unida por una región bisagra a las regiones CH2 y CH3 (divulgado en D1) que incorporan las mutaciones específicas I332E y S239D (divulgadas en D2), lo cual difiere tangencialmente del objeto de la solicitud.

Adicionalmente, la actividad inventiva del anticuerpo reclamado se evidencia en las sustituciones no conservativas de las regiones variables de la cadena pesada y ligera, las cuales se concentran en regiones de baja identidad y que corresponden a modificaciones no previsibles o anticipadas en el estado del arte; estas sustituciones se derivan experimentalmente en el incremento de la actividad citotóxica mediada por anticuerpo y en la inducción de apoptosis sobre células de linfoma B en comparación con otros anticuerpos empleados a nivel clínico en el tratamiento de linfoma de células B y frente anticuerpos anti-CD37 que no incorporan dichas modificaciones en las regiones variables (figuras 11B y 13, Folios 80 y 83).

Por lo anterior, esta Oficina advierte, que la materia reclamada en la presente solicitud no podría ser anticipada a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, toda vez que las anterioridades no divulgan la totalidad de los elementos característicos del anticuerpo de la solicitud (Tabla 1) y tampoco enseñan de manera evidente el diseño de un anticuerpo anti-CD37 con actividad citotóxica incrementada frente a células de linfoma B.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28662

Por la cual se resuelve un recurso de reposición
CERTIFICADO

Rad. PCT/10-014090A

Finalmente, este Despacho concluye que el anticuerpo de la reivindicación 1 no sólo es novedoso frente a las anterioridades D1 y D2, sino que además presenta efectos técnicos como el incremento de la actividad citotóxica e inductora de apoptosis sobre células de linfoma B, que pueden considerarse un salto en la regla técnica frente a lo revelado en el estado de la técnica, pudiéndosele reconocer además novedad y nivel inventivo al objeto reclamado en las reivindicaciones 1 a 9.

CUARTO: Que de acuerdo con lo anteriormente expuesto, en el presente caso las reivindicaciones 1 a 9, incluidas en el escrito radicado bajo el No. 10-014090-A-00003-0000, cumplen con los requisitos de patentabilidad de qué trata el artículo 14 de la Decisión 486 y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

QUINTO: De acuerdo con el objeto concedido el título de la invención, quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPO HUMANIZADO ANTI-CD37”.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución No. 73077 del 29 de Noviembre de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPO HUMANIZADO ANTI-CD37”

Clasificación IPC: C07K 16/28; A61P 35/02; A61K 39/395; C12N 5/00

Reivindicación(es): 1 a 9 incluidas en el radicado N°. 10-014090-A-00003-0000

Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Domicilio(s): Ingelheim Am Rhein, Alemania

Inventor(es): Karl-Heinz Heider, Eric Borges, Elinborg Ostermann

Prioridad(es) N° EP 07114128.7 Fecha: 9 de Agosto de 2009

Solicitud internacional N°: PCT/EP2008/060464 Fecha: 8 de Agosto de 2008

Vigente desde: 8 de Agosto de 2008

Hasta: 8 de Agosto de 2028

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:28662

Por la cual se resuelve un recurso de reposición
CERTIFICADO

Rad. PCT/10-014090A

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 May 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez