

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

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 22 de abril de 2013, con el N°13-102367-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Esbatech a Novartis Company LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS ESTABLES Y SOLUBLES”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/CH2011/000256 del 24 de octubre de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 674 del 30 de agosto de 2013, habiéndose presentado oposición por parte de la(s) sociedad(es) VITALIS S.A.C.I. y LAFRANCOL S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, desvirtuaron la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1420, notificado por fijación en lista el 17 de febrero de 2015, 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°13-102367-00013-0000 del 13 de mayo de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 12 que remplaza(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 las reivindicaciones 1 a 12 del radicado N°13-102367-00013-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Oposiciones presentadas.

Argumentaciones de Vitalis S.A.C.I

La opositora manifiesta que “(...) los anticuerpos que se modifican para reducir propensión de agregación, y los métodos de producir dichos anticuerpos, presentan una definición amplia con respecto a su metodología y en términos de diferentes

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

secuencias para el producto”, que no aportan claridad, novedad ni mucho menos nivel inventivo a la materia reclamada.

Asimismo la sociedad opositora afirma que las reivindicaciones independientes 1 y 13 no comprometen la misma materia técnica en la medida que el procedimiento de la reivindicación 13 permite la realización de un gran espectro de anticuerpos, entre los que pueden estar comprendidos la mayoría de los anticuerpos presentes en el estado de la técnica y a nivel comercial, y por lo tanto estas reivindicaciones no obedecen al mismo objeto técnico.

Por otra parte afirma, que en la reivindicación 1 existen definiciones opcionales de dos secuencias de cadena ligera variable (SEQ ID NO: 2 y SEC ID NO: 14) que por definición son diferentes entre sí y no corresponden a la misma materia. Además la SEC ID NO: 14 tampoco cumple con las condiciones preestablecidas por la solicitud, por cuanto la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 es la que aplica para describir la materia reclamada.

Por último la opositora manifiesta que la solicitud carece de los requisitos de Novedad y Nivel inventivo, fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, si se tiene en cuenta la materia revelada en documentos como: WO 2009/155723, WO 2009/00009 y el artículo científico “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*”

El opositor solicita tener como prueba los siguientes documentos

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/155723 A2	Stable and soluble antibodies inhibiting TNFa	30/Diciembre/2009
D2	WO2009/00009	Methods of modifying antibodies, and modified antibodies with improved functional properties	31/Diciembre/2008
D3	KRISTOFFER F et al., 2008. J. Mol. Biol, vol 376, pág. 926 – 931	Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution	04/Noviembre/2007

Respuestas de la Solicitante

Frente a tales argumentos, la solicitante manifiesta que con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, presenta un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza en su totalidad al capítulo reivindicatorio presentado en el momento de radicarse la solicitud.

Por otro lado resalta que la reivindicación 1 reclama el anticuerpo de la invención a través de las secuencias específicas de las cadenas variables pesada y ligera, en donde las definiciones de dichas secuencias se encuentran claramente divulgadas en el capítulo descriptivo como SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 14 para la cadena ligera variable y SEQ ID NO: 5 para la cadena pesada variable. Además afirma que la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

reivindicación 13 (antigua reivindicación 18) hace referencia a un método de sustitución de aminoácidos en anticuerpos que permiten disminuir la propensión para agregación de un anticuerpo y que se encuentra debidamente divulgada en la descripción. También le recuerda al opositor que un inventor está en su derecho de reclamar la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecta la patentabilidad.

La solicitante manifiesta que la presente invención hace referencia a un anticuerpo que se une específicamente a TNF α humano completamente definido por sus secuencias de las cadenas ligera variable y pesada variable en sus diferentes modalidades, composiciones farmacéuticas de dicho anticuerpo y métodos para la producción de estos.

En cuanto a las objeciones por novedad la solicitante afirma que ninguno de los documentos citados por el opositor contienen las secuencias idénticas a las que se divulgan en la presente invención, ni el proceso de producción de dichos anticuerpos y que por lo tanto el documento D1 de ninguna manera divulga anticuerpos idénticos a los reclamados y la materia reclamada es novedosa.

En el caso de las objeciones de nivel inventivo, la solicitante afirma que aunque D1 divulga anticuerpos estables y solubles de forma scFv y fragmentos Fab específicos para TNF, dicho documento comprende una gran cantidad de secuencias de aminoácidos tanto para las cadenas variables ligeras como pesadas. Sin embargo en ninguna sección de D1 se hace referencia a la sustitución de los aminoácidos en las ubicaciones específicas según la numeración AHO, ni sobre como dicha sustitución proveería al anticuerpo las propiedades reclamadas.

Frente al documento D2 la solicitante afirma que dicho documento no enseña ni sugiere los anticuerpos abarcados dentro de las definiciones de las secuencias reclamadas por la reivindicación 1.

Frente al documento D3 la solicitante afirma que este enseña que los dominios que contienen arginina en la posición 28 no fueron más estables que aquellos que contenían treonina en dicha posición. Es más, se habla acerca de la resistencia a la agregación en medio ácido, y el objeto de la solicitud no hace referencia particularmente a un medio de este tipo y por lo tanto la persona versada en la materia no hubiera sido motivada a realizar esta sustitución.

Finalmente la solicitante concluye que nada en el arte previo sugiere ni enseña la configuración estructural de los anticuerpos de la invención, ni mucho menos permite prever con expectativa de éxito razonable, los efectos de estabilidad inesperados evidenciados en los ejemplos y datos experimentales aportados, por lo que la solicitud reviste nivel inventivo sobre el arte previo.

Respuesta del Examinador Técnico

En primer lugar sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado el 5 de junio de 2014, este Despacho manifiesta que es aceptado puesto que no se considera una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Con respecto a los documentos citados en el escrito de oposición de la sociedad Vitalis S.A.C.I., es decir los documentos WO2009/155723 A2, WO 2009/00009 y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*”, este Despacho se permite aclarar que contrario a lo argumentado por la solicitante, se considera que los documentos WO2009/155723 A2 y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*”, anticipan las características esenciales de la materia ahora reclamada, en consecuencia resultan como una referencia válida del estado de la técnica para afectar el requisito de novedad y nivel inventivo de la materia reclamada.

Por su parte los documentos WO2009/155723 A2 y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*” revelan las enseñanzas para la optimización de la estabilidad y solubilidad de anticuerpos anti – TNF α y el rol de la arginina en la estabilización de anticuerpos para evitar la agregación de proteínas, por lo que anticipan algunas de las características esenciales de la materia ahora reclamada, en consecuencia también son documentos válidos para afectar los requisitos de novedad y nivel inventivo de la materia reclamada.

En conclusión los documentos presentados en la oposición presentada por la sociedad Vitalis S.A.C.I. desvirtúan la novedad y el nivel inventivo de la materia ahora reclamada y en consecuencia la oposición presentada es considerada como fundada.

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

La sociedad opositora manifiesta que “(...) *las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos para reducir propensión de agregación, en particular anticuerpos scFv estables y solubles y fragmentos Fab específicos para TNF los cuales comprenden a su vez secuencias específicas de cadena ligera y cadena pesada*” son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica, por lo que manifiesta que carecen de los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Así mismo afirma que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Además aclara que las composiciones donde se involucran agentes tales como Infliximab, Adalimumab, entre otros muchos, no pueden ser objeto de patente ya que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichas moléculas, se encuentran plenamente descubiertas e identificadas en el sector químico – farmacéutico. También manifiesta que en documentos como “The Merck Index” se evidencia que el principio activo Infliximab se encuentra bajo conocimiento público desde un tiempo considerable y señala que la Infliximab posee beneficios patentarios bajo el documento WO 9216553. Adicionalmente también evidencia que la molécula Adalimumab obtuvo beneficios patentarios bajo los documentos WO 9729131 y US 6090382.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

La sociedad opositora afirma que la solicitud pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones porque “la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidas y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios.

Por último la opositora manifiesta que la solicitud carece de los requisitos de Novedad y Nivel inventivo, fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, si se tiene en cuenta la materia revelada en documentos como:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/155723 A2	Stable and soluble antibodies inhibiting TNFa	30/Diciembre/2009
D2	BAYNES B <i>et al.</i> , Biochemistry, vol 44, pág. 12- 29	Role of arginina in the stabilization of proteins against aggregation	29/Marzo/2005
D3	KRISTOFFER F <i>et al.</i> , 2008. J. Mol. Biol, vol 376, pág. 926 – 931	Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution	04/Noviembre/2007

El opositor solicita tener como prueba el siguiente documento:

Documento	Título	Fecha
Fifteenth Edition 2013 (Pág. 27 y 924)	Index Merck “An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.	2013

Respuestas de la Solicitante

Frente a tales argumentos, la solicitante manifiesta que con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, presenta un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza en su totalidad al capítulo reivindicatorio presentado en el momento de radicarse la solicitud.

Por su parte con respecto a los argumentos de la sociedad opositora Lafrancol, la solicitante argumenta que no se busca protección sobre las moléculas ya conocidas, Infliximab y Adalimumab, entre otras, sino por composiciones o combinaciones que comprenden el anticuerpo reclamado. Es decir el alcance de protección de las reivindicaciones de combinación debe ser interpretado como un todo donde la presencia de los anticuerpos de la solicitud es obligatoria y por lo tanto esencial. Además como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado, en ningún momento se reclama una composición junto con alguno de los compuestos citados por el opositor.

En el caso de las objeciones de nivel inventivo, la solicitante afirma que aunque D1 divulga anticuerpos estables y solubles de forma scFv y fragmentos Fab específicos para TNF, dicho documento comprende una gran cantidad de secuencias de aminoácidos tanto para las cadenas variables ligeras como pesadas. Sin embargo en ninguna sección de D1 se hace referencia a la sustitución de los aminoácidos en las ubicaciones específicas según la numeración AHo, ni sobre como dicha sustitución

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

proveería al anticuerpo las propiedades reclamadas.

Frente al documento D2 la solicitante afirma que dicho documento divulga los efectos de la arginina en una solución tampón y sus efectos sobre la agregación de proteínas, y debido a esto D2 no pueda ser considerado arte previo válido ya que la arginina hace parte de una solución y no parte de la estructura de la proteína, como se divulga en la solicitud.

Frente al documento D3 la solicitante afirma que este enseña que los dominios que contienen arginina en la posición 28 no fueron más estables que aquellos que contenían treonina en dicha posición. Es más, se habla acerca de la resistencia a la agregación en medio ácido, y el objeto de la solicitud no hace referencia particularmente a un medio de este tipo, y por lo tanto la persona versada en la materia no hubiera sido motivada a realizar esta sustitución.

Finalmente la solicitante concluye que nada en el arte previo sugiere ni enseña la configuración estructural de los anticuerpos de la invención, ni mucho menos permite prever con expectativa de éxito razonable los efectos de estabilidad inesperados evidenciados en los ejemplos y datos experimentales aportados, por lo que la solicitud reviste nivel inventivo sobre el arte previo.

Respuesta del Examinador Técnico

En primer lugar sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado el 5 de junio de 2014, este Despacho manifiesta que es aceptado puesto que no se considera una ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Asimismo este Despacho informa a la opositora Lafrancol S.A.S. sobre la existencia de la modalidad de “invención por combinación” la cual reúne elementos conocidos, pero son en sí una nueva solución técnica a un problema técnico, lo que hace que su afirmación sobre que “la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidas y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios” sea imprecisa.

Por otra parte este Despacho aclara que el documento “The Merck Index” citado en el escrito de oposición de Lafrancol S.A. no hace referencia a formas farmacéuticas o combinaciones de las mismas que comprendan Infliximab y Adalimumab, es decir no divulga las características técnicas esenciales de la materia reclamada.

Con respecto a los documentos citados en el escrito de oposición de la sociedad Lafrancol S.A, es decir los documentos WO2009/155723 A2, “*Role of arginine in the stabilization of proteins against aggregation*” y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*”, este Despacho se permite aclarar que contrario a lo argumentado por la solicitante, se considera que los documentos WO2009/155723 A2 y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*”, anticipan las características esenciales de la materia ahora reclamada, en consecuencia resultan como una referencia válida del estado de la técnica para afectar el requisito de novedad y nivel

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

inventivo de la materia reclamada.

Por su parte los documentos WO2009/155723 A2 y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*” revelan las enseñanzas para la optimización de la estabilidad y solubilidad de anticuerpos anti – TNF α y el rol de la arginina en la estabilización de anticuerpos para evitar la agregación de proteínas, por lo que anticipan algunas de las características esenciales de la materia ahora reclamada, en consecuencia también son documentos válidos para afectar los requisitos de novedad y nivel inventivo de la materia reclamada.

En conclusión los documentos presentados en la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A. desvirtúan la novedad y el nivel inventivo de la materia ahora reclamada y en consecuencia la oposición presentada es considerada como fundada.

6.2. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos antagonistas de TNF α , para el tratamiento de trastornos asociados con esta citosina tal como RA, específicamente para el tratamiento efectivo y continuo de la artritis.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti – TNF α que comprenden una mutación reductora de agregación y métodos para producir dichos anticuerpos.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de octubre de 2010, 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	WO2009/155723 A2	Stable and soluble antibodies inhibiting TNF α .	30/Diciembre/2009
D2	KRISTOFFER F <i>et al.</i> , 2008. J. Mol. Biol, vol 376, pág. 926 – 931	Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution	04/Noviembre/2007

El documento D1¹ divulga anticuerpos solubles los cuales se unen específicamente al factor de necrosis tumoral TNF α *in vitro* e *in vivo*. Se describen anticuerpos que comprenden fragmentos de unión a antígeno Fab o fragmentos variables de cadena sencilla scFv. Preferiblemente los anticuerpos de la invención contienen una secuencia de aminoácidos de cadena ligera y/o una cadena pesada (Pág. 5, párr. 4).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

El documento D2² divulga un método para la selección de dominios de anticuerpo resistentes a la agregación de ácidos, los cuales fueron derivados de anticuerpos humanos que comprendían dominios proteicos variables resistentes a la agregación generado por calor. En este caso las estabildades termodinámicas de los dominios seleccionados fueron mayores a los seleccionados por desnaturalización térmica. También se divulga la identificación de que la Arg en la posición 28 incrementa la resistencia a la agregación de estados desnaturalizados de los dominios de un anticuerpo a un pH bajo, sin comprometer la estabilidad termodinámica (Abstract).

6.3. 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, un anticuerpo que se une específicamente a TNF α humano no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Un anticuerpo que se une específicamente a TNF α humano que comprende: a) una cadena ligera variable que comprende la secuencia de SEC ID NO: 2 o SEC ID NO: 14; y b) una cadena pesada variable que comprende la SEC ID NO: 5”* (Ver página 13 del radicado N° 13-102367-00013-0000).

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
Anticuerpo que se une específicamente a TNF α humano	Anticuerpos humanizados anti – TNF derivados de anticuerpos monoclonales anti – TNF de conejo (Pág. 14, párr. [0004]).	Anticuerpo humano al cual se le ha realizado una mutación en el residuo 28 por Arg, la cual incrementa la resistencia a la agregación (Pág. 929, Col. 2, Párr. 2).
Comprende una cadena ligera variable según las secuencias de SEC ID NO:2 o SEC ID NO: 14	Los anticuerpos que se unen específicamente a TNF α humano comprenden una región variable de cadena ligera que proviene de anticuerpos de conejo, anti – TNF de cadena sencilla (Pág. 15, párr. [0004]). Anticuerpo que comprende la SEC ID NO: 114 (Pág. 73, Rv. 33), que presenta un 99% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 2 y 14 reclamada en la solicitud.	No registra

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

Comprende una cadena pesada variable que según la SEC ID NO: 5	Los anticuerpos que se unen específicamente a TNF α humano comprenden una región variable de cadena pesada que provienen de anticuerpos de conejo anti – TNF de cadena sencilla (Pág. 15, párr. [0003]). Anticuerpo que comprende el dominio variable de cadena pesada según SEC ID NO: 79 (Pág. 72, Rv. 32), que presenta un 94% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 2 y 14 reclamada en la solicitud.	No registra
--	--	-------------

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 anticuerpos estables y solubles que comprenden una cadena sencilla scFv y fragmentos de unión a antígeno específicos para el factor de necrosis tumoral TNF α humano y que específicamente comprenden secuencias de aminoácidos, tales como la SEQ ID NO: 114 correspondiente a la cadena ligera variable del anticuerpo humanizado de conejo anti – TNF, la cual presenta un 99% de identidad y 100% de cobertura respecto a las SEQ ID NO: 2 y 14 reclamadas por la solicitante. También se divulga el dominio variable de cadena pesada según la SEQ ID NO: 79, la cual presenta un 94% de identidad, respecto a la SEQ ID NO: 5 reclamada por la solicitante. Adicionalmente se divulgan los ácidos nucleicos, vectores y células hospederas que permiten la expresión de los anticuerpos recombinantes anti-TNF α , además de métodos de aislamiento de dichos anticuerpos (Pág. 3, párr. [0004]). Se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos anti- TNF de la invención, y pueden contener componentes adicionales los cuales no son tóxicos cuando son suministrados a un sujeto, además de excipientes farmacéuticamente aceptables (Pág. 44, párr. [0001]).

Los alineamientos para las secuencias reportadas en el documento D1 y las secuencias proporcionadas en la solicitud se muestran a continuación:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

Query: SEQ ID NO: 114 de D1
Sbjct: SEQ ID NO: 2 de la solicitud

unnamed protein product
Sequence ID: lcl|Query_35873 Length: 112 Number of Matches: 2

Range 1: 1 to 112 Graphics						▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	
227 bits(579)	3e-80	Compositional matrix adjust.	111/112(99%)	112/112(100%)	0/112(0%)	
Query 1	EIVMTQSPSTLSASVGDRIITCQSSQSVYGNIMAWYQKPGKAPKLLIYQASKLASGV				60	
Sbjct 1	EIVMTQSPSTLSASVGDRIITCQSSQSVYGNIMAWYQKPG+APKLLIYQASKLASGV				60	
Query 61	PSRFSGSGSGAEFTLTISLQDDFATYYCQGNFNTGDRYAFGGTKLTVLG			112		
Sbjct 61	PSRFSGSGSGAEFTLTISLQDDFATYYCQGNFNTGDRYAFGGTKLTVLG			112		

Range 2: 1 to 110 Graphics						▼ Next Match ▲ Previous Match ▲ First Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	
34.3 bits(77)	2e-07	Compositional matrix adjust.	34/121(28%)	58/121(47%)	13/121(10%)	
Query 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYSWICHWVRQAPGKLEWVSCIYGDNDITP			192		
Sbjct 1	EIVMTQSPSTLSASVGDRIITCQSSQSVYGNIMAWYQKPGRAPKLL--IYQASKL--			56		
Query 193	LYANNAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA-KLGYAD-YAYDLWGQGLTVT			250		
Sbjct 57	--ASGVPSRFSGSGSGAEFT--LTISLQDDFATYYCQGNFNTGDRYAF---GQGTKLT			109		
Query 251	V 251					
Sbjct 110	V 110					

Query: SEQ ID NO: 114 de D1
Sbjct: SEQ ID NO: 14 de la solicitud

unnamed protein product
Sequence ID: lcl|Query_57075 Length: 111 Number of Matches: 2

Range 1: 1 to 111 Graphics						▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	
226 bits(575)	1e-79	Compositional matrix adjust.	110/111(99%)	111/111(100%)	0/111(0%)	
Query 1	EIVMTQSPSTLSASVGDRIITCQSSQSVYGNIMAWYQKPGKAPKLLIYQASKLASGV			60		
Sbjct 1	EIVMTQSPSTLSASVGDRIITCQSSQSVYGNIMAWYQKPGKAPKLLIYQASKLASGV			60		
Query 61	PSRFSGSGSGAEFTLTISLQDDFATYYCQGNFNTGDRYAFGGTKLTVL			111		
Sbjct 61	PSRFSGSGSGAEFTLTISLQDDFATYYCQGNFNTGDRYAFGGTKLTVL			111		

Range 2: 1 to 110 Graphics						▼ Next Match ▲ Previous Match ▲ First Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps	
34.7 bits(78)	9e-08	Compositional matrix adjust.	35/121(29%)	58/121(47%)	13/121(10%)	
Query 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISRYSWICHWVRQAPGKLEWVSCIYGDNDITP			192		
Sbjct 1	EIVMTQSPSTLSASVGDRIITCQSSQSVYGNIMAWYQKPGKAPKLL--IYQASKL--			56		
Query 193	LYANNAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA-KLGYAD-YAYDLWGQGLTVT			250		
Sbjct 57	--ASGVPSRFSGSGSGAEFT--LTISLQDDFATYYCQGNFNTGDRYAF---GQGTKLT			109		
Query 251	V 251					
Sbjct 110	V 110					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

Query: SEQ ID NO: 79 de D1
Sbjct: SEQ ID NO: 5 de la solicitud

unnamed protein product
Sequence ID: lcl|Query_43195 Length: 121 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 121 Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
235 bits(599)	3e-85	Compositional matrix adjust.	114/121(94%)	115/121(95%)	0/121(0%)
Query 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTISRSYWICWVRQAPGKGLEWVACIYGDNDITP				60
Sbjct 1	EVQLVESGGG VQPGGSLRLSCTASGFTISRSYWICWVRQAPGKLEWV CIYGDNDITP				60
Query 61	LYANNAKGRFPVSTDTSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYYCARLGYADYAYDLWGQGT				120
Sbjct 61	LYANNAKGRF +S DTSKNTVYLQMNLSRAEDTA YYCARLGYADYAYDLWGQGT VTVS				120
Query 121	S 121				
Sbjct 121	S 121				

En cuanto al documento D2 divulga una metodología que sugiere mutaciones específicas que permiten incrementar la resistencia a agregación de las proteínas, mediante la sustitución en residuos de aminoácidos. Específicamente se divulga que la mutación en el residuo 28 por Arg, incrementa la resistencia a la agregación en el dominio del anticuerpo humano DP47, al compararse el correspondiente domino con Thr (Pág. 929, Col. 2, Párr. 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-TNF divulgado en el documento D1, consiste en la sustitución de una Lys por Arg en la posición 44 del domino variable de cadena ligera (VL), y en la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada que caracteriza el anticuerpo anti – TNF reclamado.

El efecto que logra el incluir la sustitución de una Lys por Arg en la posición 44 del domino variable de cadena ligera (VL), es proporcionar una reducción en la propensión para la agregación del anticuerpo anti – TNF.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un anticuerpo anti – TNFα alternativo, que presente una reducción en la propensión para agregación, para hacerlo más estable y aumentar su actividad”.

Sin embargo, el documento D2 sugiere que mutaciones específicas permiten incrementar la resistencia a la agregación de las proteínas, mediante la sustitución en residuos de aminoácidos y evidencia que la sustitución específica en el residuo 28 por Arg, incrementa la resistencia a la agregación ácida en el dominio del anticuerpo humano DP47 (Pág. 929, Col. 2, Párr. 2); por lo que una persona normalmente versada en la materia, tendría la motivación para remplazar una Lys por una Arg en las posiciones de aminoácidos sugeridas en el estado de la técnica, para reducir la propensión para la agregación de un anticuerpo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

las sugerencias que destacan el rol de la arginina en la estabilización de anticuerpos para evitar la agregación de proteínas, divulgados en el documento D2, y las enseñanzas para la optimización de la estabilidad y solubilidad de anticuerpos anti – TNF α , divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 – 12, no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo anti – TNF α de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual el documento D1 no sugiere las configuraciones estructurales específicas de los anticuerpos de la presente invención, este Despacho se permite aclarar que dicho documento divulga la secuencia SEQ ID NO: 114 y SEQ ID NO: 79 correspondientes a las cadenas variables ligera y pesada de los anticuerpos humanizados de conejo anti – TNF α respectivamente, las cuales comprenden exactamente los mismos seis CDRs que resalta la solicitante caracterizan completamente a los dos anticuerpos anti – TNF α reclamados en la reivindicación 1, como se evidencia en los alineamientos realizados a dichas secuencias en el análisis de nivel inventivo. Por lo tanto se demuestra que el documento D1 sí divulga características técnicas esenciales estructurales, respecto del anticuerpo anti – TNF α humano reclamado en la actual solicitud, y aunque se presentan diferencias estructurales tanto en la región variable de cadena ligera y pesada, el anticuerpo anti – TNF del documento D1 comprende en su totalidad las regiones hipervariables que permiten la afinidad de unión al antígeno, en este caso la unión al factor de necrosis tumoral TNF α humano.

Respecto a lo indicado por la solicitante, según el cual el documento D1 no motiva a la persona medianamente versada en la materia a realizar modificaciones específicas de aminoácidos según la numeración AHo D1, este Despacho se permite aclarar que el documento D1 divulga que la sustitución de una Lys por Arg en la posición 47 y/o 50 del dominio variable de cadena ligera (VL), le proporciona al anticuerpo anti – TNF una reducción en la propensión para la agregación de este, como se evidencia en los ensayos de optimización de anticuerpo scFv anti – TNF α , denominado EP43max, para reducir la agregación y en los análisis de estabilidad de este anticuerpo optimizado (Pág. 56 - 63, Ejemplos 1 - 4). Adicionalmente el documento D2 sugiere mutaciones específicas que permiten incrementar la resistencia a la agregación de las proteínas, destacando el rol de la arginina en la estabilización de anticuerpos humanos que comprenden dominios variables de aminoácidos (Pág. 929, Col. 2, Párr. 2), por lo cual un persona normalmente versada en la materia encontraría la motivación necesaria para realizar sustituciones específicas por Arg, y llegar a la solución al problema técnico planteado por la solicitante, por lo que la alternativa propuesta que implica el desarrollo de un anticuerpo anti – TNF α humano, no presenta altura inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33211

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-102367

Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la(s) sociedad(es) Vitalis S.A.C.I. y Lafrancol S.A.S., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "ANTICUERPOS ESTABLES Y SOLUBLES"

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Esbatech a Novartis Company LLC, y a la(s) sociedad(es) opositora(s) Vitalis S.A.C.I. y Lafrancol S.A.S., advirtiéndoles 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Jun 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Doctor(a)

NELSON MAURICIO SANCHEZ GUAYACAN, INFO@LABVITALIS.COM

Elaboró: Mario Andres Forero

Revisó: Sandra Carolina Crespo

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: José Luis Londoño Fernández