

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2767

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-109382

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 30 de abril de 2013, con el N° 13-109382-0000-0000, por la sociedad Catalyst Biosciences, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIPÉPTIDOS DEL FACTOR VII QUE SE MODIFICAN Y USOS DE LOS MISMOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2009/002248 del 10 de abril de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 633 del 20 de octubre de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 19879, notificado por fijación en lista el 29 de octubre 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° 13-109382-00003-0000 del 11 de marzo de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 14 que remplazan 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.

Posteriormente, la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 13-109382-00004-0000 del 30 de septiembre de 2014, presentó nuevas reivindicaciones 1 a 14 que remplazan las presentadas en el radicado N° 13-109382-00003-0000 del 11 de marzo de 2014. 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 14 del radicado N° 13-109382-00004-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2767

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-109382

El problema técnico consiste en la necesidad de proporcionar compuestos alternativos con actividad anticoagulante. Para resolver este problema técnico se presentan polipéptidos modificados de FVII que exhiben actividades coagulantes y con propiedades terapéuticas mejoradas, que puede contener entre 1 y 20 o más sustituciones de aminoácidos.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de abril 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 encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	FEBS Letters. 2007. 51; 71 – 76*	"A loop of coagulation factor VIIa influencing macromolecular substrate specificity"	11/Diciembre/2006
D2	WO2007/031559	"Human coagulation factor VII polypeptides"	22/Marzo/2007

El documento D1¹ divulga polipéptidos de FVIIa , que contienen la mutación Met298Lys y la importancia de dicha sustitución dentro del polipéptido FVIIa, que permite a su vez encontrar otros sitios importantes de mutación en el loop Gly283 – Met 298.

El documento D2² divulga las sustituciones del factor de coagulación FVIIa en la posición 286, para incrementar la vida media in vivo del polipéptido, en comparación con el FVIIa nativo (Pág. 14, ln 1-3; Pág. 38, ln. 21, Pág. 68, tabla)

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, los péptidos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un polipéptido del factor VII (FVII) modificado, en el que el polipéptido FVII tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 reemplazos de aminoácidos comparado con un polipéptido FVII no modificado que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en cualquiera de las SEQ ID NOS: 1-3 y 18-74; un reemplazo de aminoácidos está en la posición que corresponden a la posición 286 en un polipéptido del FVII que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO 3; y la modificación en la posición 286 es un reemplazo por una arginina..."*

1* Corresponde al documento "Bjelke et al" citado en el Oficio 19879 del 29 de octubre de 2013.

1<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579306014293#>

22[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070322&CC=WO&NR=2007031559A2&KC=A2)

DB=EPODOC&II=0&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070322&CC=WO&NR=2007031559A2&KC=A2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2767

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-109382

La siguiente tabla 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:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Un polipéptido del factor VII (FVII) modificado	Un polipéptido del factor VII (FVII) modificado.	Un polipéptido del factor VII (FVII) modificado (Pág.58 , Ej 1)
Sustituciones en hasta 7 posiciones, donde la posición 286 la cual se sustituye por Arg (R).	Sustituciones en múltiples posiciones incluyendo Q286R (Pág. 73, Col. Izq.)	Sustituciones en múltiples posiciones incluyendo 286 R (Pág. 20 ln. 21, Pág.34 ln. 25-26)
Comprende la SEQ ID N° 3	No se menciona	Comprende la SEQ ID N° 1 (Pág. 82, rev. 1; pág. 94 – 95).
Reemplazo de aminoácidos adicional seleccionado de entre D196K, D196R, K197Y, K199A, G237W, R290A, R290K, L287T, H373E.	No se menciona	Sustituciones de aminoácidos D196, K197, K199, G237, R290, L287, H373 (Pág. 11 ln 11-Pág. 13 ln. 25)

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 el polipéptido modificado del factor VII (FVII) con más de una modificación, donde la modificación principal presenta una o más sustituciones de aminoácido en el loop Gly283 (140) a Met 298(156) con el reemplazo Q286 (Pág. 73, col. izq.).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el polipéptido del documento D1 consiste en que la solicitud hace referencia a siete aminoácidos sustituidos y sustituciones adicionales seleccionadas de entre D196K, D196R, K197Y, K199A, G237W, R290A, R290K, L287T, H373E.

El efecto que logra el incluir la sustitución de múltiples posiciones incluyendo la sustitución 286R del polipéptido del FVII es que aumenta significativamente la actividad coagulante del polipéptido, con respecto al FVII nativo.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el polipéptido FVII conocido en D1 para aumentar su actividad coagulante.

Por su parte, el documento D2 divulga un polipéptido modificado de Factor VII (FVII) que comprende la SEQ ID N° 1 (Pág. 58, Ej 1; pág. 82, rev. 1; pág. 94 – 95), sustituciones en múltiples posiciones incluyendo la sustitución 286R (Pág. 20, ln 21; pág.34, ln. 25 – 26) y otras sustituciones tales como D196, K197, K199, G237, R290, L287, H373 y 286R (Pág. 11 ln 11 – Pág. 13 ln. 25; pág. 20, ln. 21; pág. 34 ln. 25 – 26), donde estas sustituciones incrementan la actividad intrínseca y la vida media funcional del FVII (Pág. 11, ln. 5 – 10). Además, se presenta la alineación secuencial entre el FVII de la solicitud (SEQ ID N° 3) y la SEQ ID N° 1 divulgado en el documento D2, que reporta una homología del 98%

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2767
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-109382

Score	Expect	Method	Identities	Positives
822 bits(2122)	0.0	Compositional matrix adjust.	396/406(98%)	396/406(97%)
Query 1	ANAFLEELRPGSLERECKEEQCSFEEAREIFKDAERTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGS			60
Sbjct 1	ANAFLLRPGLSLRCKQCSFARIFKDA RTKLFWISYSDGDQCASSPCQNGGS			60
Query 61	CKDQLQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSDHGTGKRSCRCHEGYSL			120
Sbjct 61	CKDQLQSYICFCLPAFEGRNCEETHKDDQLICVNENGGCEQYCSDHGTGKRSCRCHEGYSL			120
Query 121	LADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVC PKGEC PWQVLLLVNGAQLCGG			180
Sbjct 121	LADGVSCPTVEYPCGKIPILEKRNASKPQGRIVGGKVC PKGEC PWQVLLLVNGAQLCGG			180
Query 181	TLINTIWWVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRAQV IIPSTYVPGTTN			240
Sbjct 181	TLINTIWWVSAAHCFDKIKNWRNLIAVLGEHDLSEHDGDEQSRRAQV IIPSTYVPGTTN			240
Query 241	HDIALRLRHQPVVLTDHVPLCLPERTFSERTLAFVRFSLVSGWGQLLDRGATALELMVL			300
Sbjct 241	HDIALRLRHQPVVLTDHVPLCLPERTFSERTLAFVRFSLVSGWGQLLDRGATALELMVL			300
Query 301	NVPRMLTQDCLQQRKVGDSNPITEYMF CAGYSDGSKDCKGDSGGPHATHYRGTWYLTG			360
Sbjct 301	NVPRMLTQDCLQQRKVGDSNPITEYMF CAGYSDGSKDCKGDSGGPHATHYRGTWYLTG			360
Query 361	IVSWGQGCATVGHFVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFP			406
Sbjct 361	IVSWGQGCATVGHFVYTRVSQYIEWLQKLMRSEPRPGVLLRAPFP			406

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo modificaría el polipéptido FVII descrito en el documento D1, incluyendo las múltiples sustituciones en posiciones de aminoácidos D196, K197, K199, G237, R290, L287, H373 sugeridas para los péptidos FVII del documento D2, llegando al objeto de la solicitud de manera evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan características adicionales, porque el documento D2 sugiere la obtención de composiciones farmacéuticas que contienen polipéptidos modificados de FVII (Pág. 56, ln. 1 – 16) se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La solicitante afirma que el documento D1 divulga que la mutación en el aminoácido 286 es considerada como perjudicial y que por lo tanto una persona normalmente versada en la materia hubiera esperado que la mutación en 286 afecte adversamente la actividad del FVIIa, y D2 no sugiere la mutación Q286R, solo se ejemplifica Q286A que exhibe actividad reducida. Este Despacho aclara que la mención en D1 está dirigida a que la mutación en 286 es desfavorable cuando la sustitución en la posición 298 es por Lys (K), más no por Gln (Q) y la sugerencia de D2 a actividad reducida, no puede considerarse que el polipéptido con múltiples sustituciones y reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio presente nivel inventivo, solamente porque se presente en las tablas 14 y 15, una actividad catalítica, no sorprendente. Además, el mismo documento D1 menciona que la adición de la mutación de los aminoácidos en las posiciones 158, 176 y 341 incrementa la actividad de los polipéptidos FVII, de tal manera que en el documento D1 no se menciona la supresión de la mutación Q286R,.

La solicitante menciona que el documento D1 (Bjelke, et al) no describe ningún péptido que comprende la sustitución Q286R con hasta 7 sustituciones de aminoácido y sin mutaciones de reparación, ni sugiere que la mutación Q286R por si sola origine un péptido de FVII con actividad incrementada, por el contrario el documento D1 menciona que esta mutación se considera perjudicial para la actividad y tampoco sugiere que los péptidos que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2767

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-109382

no contienen esta mutación también presentan incremento en la actividad. Este Despacho aclara que el objeto de la solicitud consiste en la obtención de un polipéptido modificado de FVII, que contiene la mutación Q286R y otras mutaciones adicionales, de tal manera que además de la mutación Q286R que presenta actividad mejorada, la solicitud refiere que las otras mutaciones se consideran fundamentales para el obtener los polipéptidos propuestos. El documento D1 divulga un polipéptido que contienen la mutación Q286R y otras mutaciones adicionales con el fin de incrementar la actividad de los polipéptidos FVII modificados, donde las sustituciones son limitadas y poco específicas, para lo cual, el documento D2 divulga un polipéptido de FVII que sugiere las mutaciones complementarias reclamadas en la solicitud, por lo que una persona normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación para modificación el polipéptido FVII del documento D1, incluyendo las mutaciones específicas sugeridas en el documento D2, para obtener los polipéptidos propuestos en la solicitud.

Además, la solicitante establece que diversos estudios tales como la solicitud internacional WO2007/031559 (Ostergaard et al) demuestran que la inclusión de la mutación Q286A reduce la actividad catalítica para activación del FX con respecto a FVII nativo o en el mejor de los casos, dicha mutación no presenta efecto alguno sobre la actividad en relación con el FVII silvestre. Este Despacho aclara que los polipéptidos modificados de FVII obtenidos en el documento D2 tienen como finalidad incrementar el tiempo de vida media, resistencia a proteasas, incrementar la actividad intrínseca (pág. 11, ln. 1 – 10). Con respecto a la mutación en el aminoácido 286, es cierto que la actividad disminuye porque la mutación propuesta es Q286A debido al cambio estructural de la cadena lateral del aminoácido. Sin embargo, se plantea que el documento D2 es el complemento de lo divulgado en el documento D1, donde se observa que la mutación propuesta es Q286R, donde se conserva la estructura de la cadena lateral.

La solicitante relaciona en el ejemplo 4 (tablas 4 y 5), los resultados obtenidos en los ensayos de actividad catalítica de los polipéptidos FVII con una o varias mutaciones, entre los que se divulgan los polipéptidos con modificaciones en los aminoácidos 286, 298 y otras modificaciones adicionales como 128, 129, entre otras, donde es evidente que la mutación 286 por si sola o en combinación con otras mutaciones, incrementa la actividad catalítica del factor FVII. Este Despacho aclara que el documento D1 también demuestra el incremento de actividad catalítica de FVII modificado interviniendo sobre el FIX e incrementando la actividad proteolítica 4.3 veces y 5.7 veces (430% y 570%) con relación a FVII nativo, definido en términos de k_{cat}/K_m (Pág. 75, tabla 1), mientras que la solicitud menciona en las tablas 14 y 15 los porcentajes de incremento de actividad en términos de k_{cat}/K_m , donde la máxima actividad reportada es de 538% para la mutación S22A/H257A/Q286R/Q366V (Pág. 349). La solicitud menciona que el FVII tiene actividad catalítica sobre el FX. En el caso de lo divulgado en el documento D1, si bien la actividad catalítica del FVII modificado disminuye sobre el FX, la actividad catalítica se incrementa sobre el FIX, siendo este otro intermediario dentro de la cascada de coagulación, de tal manera que el efecto técnico mencionado por la solicitante, ha sido anticipado por el documento D1 mediante una ruta alterna pero llegando al mismo punto que es la producción de trombina y por consiguiente, ejercer la actividad coagulante.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2767

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-109382

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 DEL FACTOR VII QUE SE MODIFICAN Y USOS DE LOS MISMOS".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Catalyst Biosciences, 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Ene 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, notificaciones@clarkemodet.com.co

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Diego Armando Galvis Sanchez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández