

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33238

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-128289

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. 2492 del 28 de Enero de 2014 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “ANTICUERPO ANTI-CMET”, 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 10 de Marzo de 2014 con el No. 13-128289-00003-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad PIERRE FABRE MEDICAMENT, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar se trae a colación, que el solicitante, posteriormente mediante escrito radicado bajo el No. 13-128289-00004-0000 del 10 de Marzo de 2014 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 15 clausulas que reemplaza en su totalidad el presentado bajo el radicado No. 13-128289-00002-0000.

La sociedad recurrente manifiesta respecto al nivel inventivo de la invención que “...el examen de nivel inventivo no fue conducido de modo acertado ya que, como hemos denotado insistentemente a lo largo del trámite de la presente solicitud, el problema técnico que plantea el señor examinador no corresponde al verdadero problema que enfrenta y resuelve la presente invención...”. Continúa la recurrente señalando que: “...la presente invención define un anticuerpo que presenta simultáneamente actividad antagonista mejorada y baja actividad agonista – características altamente deseables en el contexto terapéutico de dicho anticuerpo-...” y concluye señalando: “...los anticuerpos reivindicados están provistos de modificaciones puntuales y definidas que buscan solventar la necesidad de disponer de anticuerpos anti-cMet que presentan actividad antagonista mejorada como mecanismo de acción principal, a la vez que exhiben una leve actividad agonista, independientemente de que como consecuencia de tal mecanismo de acción, se logren mejorar las funciones efectoras citotóxicas de los mismos”.

Señala que ninguno de los documentos D1 o D2 sugiere ni divulga la presencia de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33238

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-128289

una región bisagra definida por las secuencias SEQ ID Nos. 22 y 23, lo cual permite que sorprendentemente tales anticuerpos manifiesten un efecto anti-cMet con propiedades antagónicas superiores. Continúa la recurrente señalando: “... D1 divulga un procedimiento para la selección de anticuerpos capaces de inhibir la dimerización de c-Met, los cuales no presentan ningún tipo de modificación en la región de bisagra opuesto a como ocurre en la presente invención. Debido a esto, es claro que dicha anterioridad no comprende ninguna enseñanza ni sugerencia relacionada con: el diseño genético puntual de regiones bisagra, la estructura específica de las regiones bisagra de los anticuerpos, la diferencia técnica de la inclusión de regiones bisagra específicas en anticuerpos con actividad anti-cMet...”, por lo que concluye “...D1 es completamente silencioso frente a las propiedades superiores que se derivan del desarrollo de un anticuerpo 224G11 quimérico o humanizado, cuyas regiones bisagra se diseñan y modifican de manera puntual a partir de los esqueletos de hlgG1 y hlgG2” y señala que “...D1 ni siquiera se relaciona con el campo técnico del diseño y modificación de anticuerpos mediante técnicas de ingeniería genética, por lo cual es claro que dicha anterioridad tampoco proporciona alguna expectativa de éxito asociada con las características técnicas esenciales de la presente invención”.

Señala la recurrente respecto a D2: “...a pesar de que este divulga anticuerpos que comprenden una región bisagra modificada, sus enseñanzas no se relacionan en absoluto con la presente invención por cuanto no anticipan la composición específica de la región bisagra que este incorpora, y mucho menos motivan la elección puntual de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo reivindicado”. Continúa afirmando que: “...D2 se limita únicamente a comentar la modificación de la longitud y la sustitución de residuos de cisteína de la región bisagra...” y concluye diciendo: “...la elección puntual de dichas secuencias SEQ ID No. 22 y 23, no es motivada o sugerida y mucho menos anticipada por las enseñanzas de D2” y “...el mismo no constituye sustento documental suficiente para sustentar la insistente objeción de nivel inventivo” y “...no se ciñe a los lineamientos del instructivo de patentabilidad en mención por cuanto no indica ni instruye la manera en la cual el versado en la materia podría modificar la región bisagra del anticuerpo reivindicado”.

Y concluye la recurrente: “...en ausencia de una indicación o instrucción sobre como incluir las secuencias SEQ ID No. 22 o 23 –que de hecho no son siquiera mencionadas en ninguno de los documentos D1 o D2- como parte del anticuerpo” y complementa señalando: “según los conocimientos generales del estado de la técnica, para proporcionarle actividad antagónica al anticuerpo 5D5 (considerado como la anterioridad más cercana a la presente invención) fue necesario desarrollar un fragmento monovalente de dicho anticuerpo...”. Finalmente, señala la recurrente que: “era completamente desconocido e inesperado que el desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados anti-c-Met mediante la debida combinación de las seis regiones CDR y las regiones bisagra modificadas derivaría en la obtención de propiedades de antagonismo altamente deseadas,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33238

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-128289

que son superiores a las de los anticuerpos desarrollados mediante procedimientos estándar...” por lo que: “...la invención supera un prejuicio técnico al enseñar que es posible alcanzar y mejorar la actividad antagónica de un anticuerpo mediante la modificación de la región bisagra”.

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

En primera instancia se establece que el nuevo capítulo reivindicatorio allegado bajo el No 13-128289-00004-0000 del 10 de Marzo de 2014 conformado por 15 cláusulas es aceptado, ya que no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada de acuerdo con el Artículo 34 de la Decisión 486 y cancela la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

Con relación al argumento según el cual el problema técnico planteado en el examen de fondo no corresponde al problema que enfrenta y resuelve la invención, se aclara a la recurrente que este Despacho definió como problema técnico la necesidad de proporcionar un anticuerpo alternativo anti-cMet para el tratamiento del cáncer, ya que los anticuerpos anti-cMet con actividad antagonista mejorada capaces de inhibir la dimerización de c-Met son conocidos en el estado de la técnica y por lo tanto la presente invención corresponde a una alternativa a las ya existentes.

Ahora bien, se resalta que contrario a lo expresado por la recurrente, la anterioridad D1 representa el estado del arte más cercano a la invención, toda vez que enseña un procedimiento para la selección de anticuerpos o fragmentos capaces de inhibir la dimerización de c-Met (Pág. 5, Líneas 3 a 15) y además divulga el anticuerpo 224G11 conformado por la cadena pesada (SEQ ID No: 18) y la cadena ligera (SEQ ID No: 21) (Pág. 16, Líneas 18 a 25), por lo tanto, este Despacho no encuentra sustento a los argumentos de la recurrente relacionados con la falta de pertinencia de D1, ya que la anterioridad revela que el anticuerpo 224G11 comprende las mismas regiones determinantes de complementariedad (CDR) que el anticuerpo reclamado en la presente solicitud, tanto en la región variable ligera como en la pesada, como se puede observar en los análisis de alineamiento que se presentan a continuación:

Documento	Cadena	CDR	SEQ ID No.
D1 (WO2009007427) Anticuerpo 224G11	Pesada	CDR1/ CDR2/ CDR3	1 / 2 / 3
	Ligera	CDR1/ CDR2/ CDR3	10 / 11 / 12
Anticuerpo reivindicación 1 (WO2010069765)	Pesada	CDR1/ CDR2/ CDR3	1 / 2 / 3
	Ligera	CDR1/ CDR2/ CDR3	5 / 6 / 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33238

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-128289

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
WO_2010_069765_1      --GYIFTAYT-  8
WO_2009_007427_1      --GYIFTAYT-  8
WO_2010_069765_3      ARSEITTEFDY 11
WO_2009_007427_3      ARSEITTEFDY 11
WO_2010_069765_2      --IKPNINGLA- 8
WO_2009_007427_2      --IKPNINGLA- 8
```

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```
WO_2010_069765_5      ESVDSYANSF 10
WO_2009_007427_10     ESVDSYANSF 10
*****
```

```
WO_2010_069765_6      RAS  3
WO_2009_007427_11     RAS  3
***
```

```
WO_2010_069765_7      QQSKEDPLT  9
WO_2009_007427_12     QQSKEDPLT  9
*****
```

Por lo tanto, D1 corresponde al estado del arte más cercano ya que divulga un anticuerpo o fragmento denominado 224G11 que comprende la cadena pesada (SEQ ID No: 18) y la cadena ligera (SEQ ID No: 21) (Pág. 16, Líneas 18 a 25), donde dicho anticuerpo presenta actividad como antagonista de c-Met inhibiendo la dimerización del mismo en un 32% respecto al basal (Pág. 46, Línea 24 a Pág. 48, Línea 30) e inhibiendo la fosforilación de c-Met en un 54% (Pág. 51, Línea 11 a Pág. 52, Línea 2). Se llama la atención del recurrente al hecho que el anticuerpo 224G11 es un inhibidor de la dimerización de c-Met aunque no presenta ningún tipo de modificación en la región bisagra, lo cual muestra claramente que el efecto técnico derivado de dichas modificaciones puntuales en la región bisagra no corresponde a la actividad como antagonista de c-Met ya que anticuerpos y fragmentos divulgados en D1 tales como 11E1, 223C4 y 227H1 inhiben la fosforilación de c-Met (Pág. 51, Línea 11 a Pág. 52, Línea 2) y la dimerización del mismo (Pág. 46, Línea 24 a Pág. 48, Línea 30).

En relación con el argumento de la recurrente señalando: “...D2 se limita únicamente a comentar la modificación de la longitud y la sustitución de residuos de cisteína de la región bisagra...” y concluye diciendo: “...la elección puntual de dichas secuencias SEQ ID No. 22 y 23, no es motivada o sugerida y mucho menos anticipada por las enseñanzas de D2”, este Despacho encuentra que la SEQ ID No. 22 corresponde a la parte superior y media de la región bisagra de la IgG2 humana tal como se encuentra en la naturaleza, es decir, que las supuestas modificaciones puntuales en la región bisagra señaladas por la recurrente a lo largo de su memorial no existen, toda vez que la SEQ ID No. 22 (RKCCVECPPCP) corresponde en un 100% de identidad a la secuencia de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33238

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-128289

aminoácidos de la IgG2 humana, tal como se puede observar en la siguiente tabla¹:

Table 6.1 Amino acid sequences of human IgG hinge regions

	Upper hinge 216	Middle (core) hinge	Lower hinge 231
IgG1	EPKSCDKTHT	CPPCP	APELLGGP
IgG2	ERK	CCVECPPCP	APPVA GP
IgG3	ELKTPLGDTTHT	CPRCP(EPKSCDTPPCPRCP) _{x3}	APELLGGP
IgG4	ESKYGPP	CPSCP	APEFLGGP

Esta evidencia pone de manifiesto que una persona versada en la materia no requería realizar ninguna modificación por ingeniería genética de la región bisagra para desarrollar un anticuerpo con actividad antagonista de c-Met, más aún, el anticuerpo 224G11 - divulgado en D1 - sin ninguna modificación en la región bisagra y con las mismas secuencias en las regiones CDR del aquí reivindicado presenta actividad antagonista de c-Met inhibiendo la dimerización del mismo (Pág. 46, Línea 24 a Pág. 48, Línea 30) y actividad antitumoral en un modelo de xenotrasplante en ratones atímicos (Pág. 78, Línea 13 a Pág. 79, Línea 9), por lo que una persona versada en la materia no requería realizar estudios de ingeniería genética para modificar la región bisagra del anticuerpo 224G11 - divulgado en D1 – para alcanzar los mismos resultados del anticuerpo reclamado en la reivindicación 1, asimismo, se reitera que las reivindicaciones 1, 3 ,4 y 5 reclaman una secuencia no modificada tal como existe en la naturaleza por lo cual no es patentable.

En relación con el argumento de la recurrente: “...en ausencia de una indicación o instrucción sobre como incluir las secuencias SEQ ID No. 22 o 23 –que de hecho no son siquiera mencionadas en ninguno de los documentos D1 o D2- como parte del anticuerpo” que complementa señalando: “según los conocimientos generales del estado de la técnica, para proporcionarle actividad antagónica al anticuerpo 5D5 (considerado como la anterioridad más cercana a la presente invención) fue necesario desarrollar un fragmento monovalente de dicho anticuerpo...”, este Despacho reitera que la SEQ ID No. 22 corresponde a la parte superior y media de la región bisagra de la IgG2 humana tal como se encuentra en la naturaleza por lo que el hecho de no ser mencionadas en D1 o D2 no abre la posibilidad de proteger proteínas tal como se encuentran en la naturaleza. Respecto a la anterioridad más cercana, se reitera que la misma corresponde al anticuerpo 224G11 - divulgado en D1 – y no al fragmento 5D5, siendo el divulgado en D1 un anticuerpo sin ninguna modificación en la región bisagra y con las mismas secuencias en las regiones CDR del aquí reivindicado que presenta actividad antagonista de c-Met inhibiendo la dimerización del mismo (Pág. 46, Línea 24 a Pág. 48, Línea 30), por lo cual este Despacho no encuentra evidencias de un

¹ Kontermann, R.E., Dübel, S. Antibody Engineering, Volume 2. 2010. DOI 10.1007/978-3-642-01147-4

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33238

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-128289

resultado sorprendente toda vez que D1 enseña un anticuerpo con la misma actividad antagonista sobre c-Met y con las mismas regiones CDR tanto en la cadena ligera y en la pesada al reivindicado en la cláusula 1. Adicionalmente, D2 divulga diferentes estrategias para la modificación de la región bisagra de un anticuerpo o fragmento, dentro de las que se incluye la alteración de la longitud de la región bisagra y la sustitución o adición del aminoácido cisteína (Pág. 17, Párrs. [0045] y [0046]). Estas indicaciones generales resultarían suficientes para que una persona versada en la materia realice análisis o simulaciones empleando herramientas bioinformáticas para evaluar la secuencia que brinde mayor estabilidad al anticuerpo o fragmento.

En relación con el argumento de la recurrente del supuesto efecto inesperado de los anticuerpos monoclonales anti-c-Met como resultado de la combinación de las seis regiones CDR y las regiones bisagra modificadas que llevan a la obtención de anticuerpos con actividad antagonista, este Despacho no evidencia el efecto inesperado por cuanto el anticuerpo 224G11 - divulgado en D1 - sin ninguna modificación en la región bisagra y con las mismas secuencias en las regiones CDR del aquí reivindicado, presenta actividad antagonista de c-Met inhibiendo la dimerización del mismo (Pág. 46, Línea 24 a Pág. 48, Línea 30) y actividad antitumoral en un modelo de xenotrasplante en ratones atímicos (Pág. 78, Línea 13 a Pág. 79, Línea 9).

Por otra parte, la persona versada en la materia no requería realizar ninguna modificación de la región bisagra para desarrollar un anticuerpo con actividad antagonista de c-Met, toda vez que la región bisagra utilizada en los anticuerpos de la presente invención (SEQ ID No. 22) corresponde a la secuencia de la IgG2 humana tal como se encuentra en la naturaleza, por lo que dicha persona versada en la materia alcanzaría los mismos resultados con los anticuerpos divulgados en tales como 224G11, 11E1, 223C4 y 227H1 que no incorporan ninguna modificación en la región bisagra y que logran el mismo efecto técnico que los de la presente solicitud, es decir, inhiben la fosforilación de c-Met (Pág. 51, Línea 11 a Pág. 52, Línea 2) y la dimerización del mismo (Pág. 46, Línea 24 a Pág. 48, Línea 30).

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 de 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 Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:33238

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-128289

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 2492 del 28 de Enero de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

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

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)

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, notificaciones@bc.com.co

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez