

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

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 21 de enero de 2014, con el radicado N° 14-011137-00000-0000, por la sociedad Glaxo Group Limited, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO DE TNF-ALFA CON UNION A FcRn INCREMENTADA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP 2012/064129 del 19 de julio de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 686 del 10 de febrero de 2014, habiéndose presentado oposición por parte de las sociedades VITALIS S.A.C.I. y LAFRANCOL S.A.S., las cuales una vez fueron estudiadas por el Despacho, no desvirtúan la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2580, notificado por fijación en lista el 17 de marzo 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° 14-011137-00010-0000 del 17 de junio de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 5 que remplacean 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 5 de radicado N° 14-011137-00010-0000, no

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Oposición presentada.

Análisis de la oposición presentada por la sociedad Vitalis S.A.C.I.

La sociedad opositora afirma que la materia reclamada comprende diversas combinaciones, variaciones y permutaciones de la estructura de los dominios lo cual no permite definir el objeto de la solicitud al contradecir lo establecido en el Art25 de la D486.

Adicionalmente señala que las reivindicaciones incluyen resultados a alcanzar, usos y métodos de administración los cuales no son patentables.

Por otra parte, presenta el documento US2009/163699 afirmando que antecede lo reclamado en la presente solicitud, al referirse a variantes Fc de anticuerpos que comprenden al menos una modificación relacionada con las regiones naturales. Además, presenta un alineamiento entre las secuencias VL y VH de la presente solicitud con las secuencias 23 y 24 de dicho documento, respectivamente, y afirma que tienen un porcentaje de identidad del 100%. Ante dicho resultado, la sociedad opositora señala que la misma estructura de las secuencias permite indicar la misma función. Asimismo, menciona que el documento presentado divulga sustituciones en las posiciones 250, 252, 254, 256, 257, 259, 307, 308, 428 y 432 en la porción de unión FcRn del dominio constante de IgG1, con el fin de aumentar la afinidad de unión y aumentar la vida media del anticuerpo.

La opositora concluye que de acuerdo con lo mencionado, la solicitud no cumple con el requisito de novedad de conformidad con lo divulgado por el documento US2009/163699.

Análisis de la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A.S

La sociedad opositora afirma que la solicitud se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden agentes como Adalimumab, el cual se encuentra bajo conocimiento público desde un tiempo considerable y obtuvo derechos patentarios concedidos por la OMPI.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

Por otra parte, la opositora señala que las combinaciones no pueden considerarse invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial y que un efecto sinérgico no se considera inventivo.

La sociedad opositora presenta los documentos US2009/163699, *Hinton et al. 2006* y *Hinton et al. 2004*. Con respecto al primer documento, afirma que éste enseña un anticuerpo anti-TNF-alfa que comprende una secuencia VL y una secuencia VH que comparten el 100% de identidad con las secuencias reclamadas en la solicitud bajo los números SEQ ID NO 2 y 12. Adicionalmente afirma que dicho documento también enseña las sustituciones de la porción FcRn en las posiciones 250, 252, 254, 256, 257, 259, 307, 308, 428 y 434.

Frente a tales argumentos, la solicitante modifica el capítulo reivindicatorio el cual está conformado por 15 reivindicaciones. Así mismo, en relación al argumento de Lafrancol, respecto a composiciones farmacéuticas anti-TNF-alfa que comprenden Adalimumab, la solicitante afirma que dicho argumento no se encuentra soportado técnicamente para desvirtuar la falta de novedad y nivel inventivo y manifiesta que el objeto reclamado en ningún momento ha pretendido proteger el Adalimumab *per se*.

Frente al documento presentado por las dos sociedades opositoras US2009/163699, la solicitante señala que las proteínas reclamadas y el anticuerpo divulgado en dicho documento difieren en la secuencia de la región Fc, específicamente en la presencia de tres mutaciones específicas en las posiciones 252Y, 254T y 256E. Al respecto menciona que dichas diferencias permiten lograr una unión mejorada al receptor FcRn y/o una vida media mejorada.

La solicitante argumenta que en el estado de la técnica se conocían una serie de mecanismos probados con el objeto de incrementar la vida media de los anticuerpos, dentro de los que se incluye la introducción de mutaciones en la región Fc de los anticuerpos para incrementar su capacidad de enlazarse al receptor FcRn. En ese sentido, una persona medianamente versada en la materia interesada en mejorar la vida media de un anticuerpo habría incorporado mutaciones en la región Fc. Sin embargo, la solicitante manifiesta que debido a la longitud de la región Fc, la cual es de más de 216 residuos, el número de posibilidades para incorporar las mutaciones crecería exponencialmente y que por ello, el desarrollo de tres mutaciones específicas no resultaría de ninguna manera un trabajo de rutina.

Adicionalmente, la solicitante afirma que en el documento se realizan mutaciones de forma preferida en las posiciones 434 y 428 pero que de ninguna manera se sugieren mutaciones en las posiciones 252, 254 y 256. Por otra parte, la solicitante

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

afirma que la única referencia en el documento anteriormente citado a las posiciones reclamadas en la presente solicitud obedece a otros blancos diferentes como el anticuerpo VEGF el cual disminuyó su capacidad de unión en comparación con el anticuerpo sin dichas mutaciones.

Cómo último punto de discusión, la solicitante señala que la mutación tripe YTE no le confiere ninguna ventaja al anticuerpo puesto que la anterioridad demostró que 23 combinaciones de mutaciones funcionaron mejor que las mutaciones YTE. De acuerdo con lo anterior la solicitante afirma que el hecho de incluir estas mutaciones en una nueva proteína de unión antogénico, aún sabiendo que tales mutaciones pueden disminuir la capacidad de unión a antígeno es lo que le confiere nivel inventivo a la presente solicitud.

Analizadas las razones anteriormente expuestas, este despacho concluye que los opositores fallan en demostrar porqué el objeto de la solicitud carece de novedad y de nivel inventivo como lo insinuaron inicialmente, ya que presentan las anterioridades: US2009/163699 que se relaciona a una variante de la región Fc que comprende al menos una modificación en relación con la región Fc silvestre humana, *Hinton et. Al 2006* que divulga un estudio acerca de la correlación de las variantes de IgG2 humano en primates en el cual se desarrollan varios mutantes que incrementan la afinidad de unión al FcRn humano, *Hinton et al, 2004* que enseña el modelamiento molecular para la identificación de las posiciones Fc cercanas al sitio de unión FcRn en el anticuerpo humano IgG que cuando se mutan pueden alterar la afinidad de unión del IgG a FcRn, en razón a que dichas anterioridades no divulgan la estructura de los anticuerpos reivindicados por el solicitante o, pese a que anticipan la materia reclamada en la presente solicitud, se encontró un documento más eficiente para soportar la falta de nivel inventivo. Por lo que se concluye que los opositores no pueden soportar lo afirmado a la luz de estos documentos.

De acuerdo con lo expuesto, frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado, los argumentos presentados por la sociedad opositora no prosperan como elementos que permitan desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza.

6.2. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos con vida media incrementada útiles en el tratamiento de psoriasis. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una proteína de unión a antígeno la cual se une específicamente a TNF-alfa que comprende CDRH1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

SEQ ID NO. 27, CDRH2 SEQ ID NO. 28, CDRH3 SEQ ID NO. 29, CDRL1, SEQ ID NO. 30, CDRL2 SEQ ID NO. 31 Y CDRL3 SEQ ID NO.32; y una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 de humano que comprende una o más sustituciones de aminoácido con relación al dominio constante de IgG1 de humano, donde el residuo 252 es una sustitución de Met con Tir, el residuo 254 es una sustitución de Ser con Thr, y el residuo 256 es una sustitución Thr con Glu.

6.3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 19 de julio de 2011, 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	WO 2009083246	"Antibodies to TNF alpha"	17/Enero/1974
D2	Dall'Acqua et al. 2006	"Properties of Human IgG1s Engineered for Enhanced Binding to the Neonatal Fc Receptor (FcRn)"	18/Agosto/2006

El documento D1¹ divulga anticuerpos, porciones de unión al antígeno y los derivados de los mismos que son capaces de unirse al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), los ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos, las porciones de unión al antígeno o los derivados de los mismos, tanto como los ácidos nucleicos complementarios, vectores y células huésped que contienen dichos ácidos nucleicos (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga las implicaciones funcionales de un incremento en la unión de un IgG al receptor neonatal Fc mediante una definición sistemática entre el incremento de la relación del aumento en la unión de FcRn a un anticuerpo humanizado monoclonal (MEDI-524) contra el virus respiratorio sincitial (RSV) y las correspondientes consecuencias biológicas en monos (Pág. 23514, Resumen).

6.4. Nivel Inventivo.

1 URL: <http://www.google.com.ar/patents/WO2009083246A1?cl=en&hl=es>

2 URL: <http://www.jbc.org/content/281/33/23514.full.pdf+html>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

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, la proteína de unión al antígeno reclamada en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Una proteína de unión a antígeno la cual se une específicamente a TNF-alfa que comprende: (...)” (Ver página 123 del radicado N° N° 14-011137-00010-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Una proteína de unión a antígeno la cual se une específicamente a TNF-alfa que comprende:	Un anticuerpo aislado o porción de unión al antígeno capaz de unirse a TNF-α (Pág. 68 ,Rev. 1)	Anticuerpo monoclonal (Pág. 23515, Procedimientos experimentales)
i) CDRH1 (SEQ ID NO: 27), CDRH2 (SEQ ID NO: 28), CDRH3 (SEQ ID No: 29), CDRL1 (SEQ ID NO: 30). CDRL2 (SEQ ID NO: 31), y CDRL3 (SEQ ID NO: 32); y	Secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesadas y livianas SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 respectivamente. (Pág. 7, Párr. [0046])	No se menciona
ii) una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 de humano que comprende una o más sustituciones de aminoácido con relación al dominio constante de IgG1 de humano. Donde el residuo 252 es una sustitución de Met con Tyr. el residuo 254 es una sustitución de Ser con Thr, y el residuo 256 es una sustitución Thr con Glu	No se menciona	Se introdujo una combinación de tres mutaciones M252Y/S254T/T256E en la porción Fc (Pág. 23514, Columna Der, Párr. [4])

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 un anticuerpo aislado o porción de unión al antígeno capaz de unirse a TNF-α (Pág. 68, Rev. 1) que comprende unas secuencias de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesadas y livianas SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 respectivamente. (Pág. 7, Párr. [0046]). Las cadenas pesada y liviana divulgadas en el documento D1 (SEQ ID NO: 1 y 2) tienen una identidad del 100% con las SEQ ID NO: 5 y SEQ ID

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

NO: 2 que corresponden a las cadenas pesada y liviana que comprenden los CDRs reclamados en la reivindicación 1 de la solicitud como se evidencia en los Alineamiento NO: 1 y 2.

Alineamiento NO: 1

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS	60
W02009083246_2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS	60

SEQ_ID_NO_2	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGGGTKVEIKRTVAAPS	120
W02009083246_2	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGGGTKVEIKRTVAAPS	120

SEQ_ID_NO_2	SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS	180
W02009083246_2	SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS	180

SEQ_ID_NO_2	LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	214
W02009083246_2	LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	214

Alineamiento NO: 2

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_5	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNS	60
W02009083246_1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNS	60

SEQ_ID_NO_5	ADSVGRFTISRDNAKNSLYQMNSLRAEDTAVYYCAKVS	120
W02009083246_1	ADSVGRFTISRDNAKNSLYQMNSLRAEDTAVYYCAKVS	120

SEQ_ID_NO_5	SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT	180
W02009083246_1	SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT	180

SEQ_ID_NO_5	SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP	240
W02009083246_1	SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP	224

En cuanto al documento D2 divulga un anticuerpo monoclonal (Pág. 23515, Procedimientos experimentales) al cual se introdujo una combinación de tres mutaciones M252Y/S254T/T256E en la porción Fc (Pág. 23514, Columna Der, Párr. [4]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el anticuerpo del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

documento D1 consiste en que la porción Fc del anticuerpo de la solicitud tiene las sustituciones M252Y, S254T y T256G.

El efecto que logra el incluir dichas sustituciones en la región Fc es que permite un mejoramiento en la vida media del anticuerpo.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 para proporcionar un anticuerpo alternativo con una vida media mejorada?.

Sin embargo, un anticuerpo monoclonal (Pág. 23515, Procedimientos experimentales) al cual se introdujo una combinación de tres mutaciones M252Y/S254T/T256E en la porción Fc (Pág. 23514, Columna Der, Párr. [4]) ya había sido divulgado previamente en el documento D2 que sugiere como la triple mutación YTE usada con elementos divulgados previamente en el estado del arte allí referidos, incrementaría la vida media en el suero de dichos anticuerpos, lo cual puede constituirse como un nuevo método para incrementar la biodisponibilidad en el suero de IgG o proteínas fusión Fc (Pág. 23523, Columna Der. Párr. [2]).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, según el cual no es correcto extrapolar las mutaciones del documento D2 que funcionan en el anticuerpo específico allí divulgado a otro anticuerpo como el divulgado en el documento D1, se aclara que dichas mutaciones se encuentran en la Fracción cristalizable o Fc que comprende una región altamente conservada en cualquier inmunoglobulina como lo demuestra el hecho de que hay una equivalencia exacta de los aminoácidos en dichas posiciones y de las sustituciones divulgadas entre ambos documentos, de manera que al haberse sugerido un mejoramiento en la vida media del anticuerpo o de la proteína fusión que comprende esta región modificada específicamente con dichas mutaciones esta sería completamente extrapolable y obvia de evaluar en otros anticuerpos aunque dichas moléculas no se encuentren relacionadas estructuralmente, por lo cual se esperaría un efecto técnico similar al reportado para el anticuerpo modificado del documento D2 en otro anticuerpo.

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,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:39000

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-011137

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por las sociedades 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 "PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO DE TNF-ALFA CON UNION A FcRn INCREMENTADA

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedades: Glaxo Group Limited, Vitalis S.A.C.I. y Lafrancol S.A.S, advirtiéndoles que contra ellas 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 Jul 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Doctor(a)

NELSON MAURICIO SANCHEZ GUAYACAN, INFO@LABVITALIS.COM

Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez

Revisó: Sandra Carolina Crespo

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: José Luis Londoño Fernández