

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98573

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-011137

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. 39000 del 30 de Julio de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO DE TNF-ALFA CON UNION A FcRn INCREMENTADA”, 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 11 de Septiembre de 2015, con el No. 14-011137-00015-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad GLAXO GROUP LIMITED, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente manifiesta que la SIC realizó una incorrecta valoración y evaluación del arte previo. Resalta que la solicitud reclama una proteína de unión a antígeno que se une específicamente a TNF-alfa, caracterizada por secuencias de las 6 CDRs para las regiones variables de cadena pesada y ligera (SEQ ID Nos. 27, 28, 29, 30, 32, y 32), la cual comprende, además, una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 humano, que comprende sustituciones de aminoácido (AA) respecto al dominio constante IgG1 humano, específicamente: M252Y, S254T y T256E. Agrega que las modificaciones específicas al adalimumab muestran mejoras en la unión a FcRn y en la unión a anti-TNF-alfa y/o actividad de neutralización (Pág. 8, Líneas 12 a 18). Además, señala que las proteínas presentan un tiempo de vida media incrementada y/o un tiempo medio de residencia incrementado y/o depuración disminuida, así como, una retención en suero más larga in vivo (Pág. 8). La recurrente manifiesta que en el ejemplo 5 se muestra que los anticuerpos anti-TNF-alfa de la solicitud (BPC 1499, BPC1500 y BPC1501) presentan potencia incrementada en la capacidad de neutralización a TNF-alfa e inhibición de la muerte celular (Pág. 38 y 40).

La recurrente señala que a la fecha de prioridad de la solicitud, existían diferentes técnicas útiles para incrementar la vida media de anticuerpos, incluyendo la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98573

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-011137

pegilación, la unión a la albumina sérica humana, la inserción de residuos de histidina en las CDRs y la introducción de mutaciones particulares en la porción Fc del anticuerpo. Concluye que para obtener las proteínas de la solicitud, la persona versada en la materia debe, en primer lugar, escoger la técnica de mutación de los residuos en la porción Fc y una vez se haya decidido usar dicha técnica, debe tener en cuenta que la región involucrada en la unión al receptor FcRn se encuentra entre los dominios CH2 y CH3, la cual cuenta con más de 216 AA y por tanto, dicha persona se enfrentaría ante más de 4500 posibles variantes. La recurrente señala que la decisión de llegar a la variante específica no corresponde a un trabajo de rutina y que por el contrario, requiere de un entendimiento de los posibles efectos de cada mutación, y por lo tanto, dicha decisión no sería derivable, ni obvia para la persona versada en la materia.

La recurrente señala que el Examinador consideró que las proteínas de la solicitud difieren de las divulgadas en el documento D1 en las sustituciones M252Y, S254T y T256G de la porción Fc del anticuerpo, sin embargo, aclara la recurrente que las mutaciones corresponden a M252Y, S254T y T256E (mutación + YTE), y señala que dicho error tipográfico genera confusión al análisis de nivel inventivo y dificulta el entendimiento de los argumentos del Examinador.

Frente a la divulgación de las anterioridades, la recurrente manifiesta que la figura 4 del documento D1 divulga las secuencias para las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo, y la figura 5 ejemplifica un anticuerpo que tiene las mutaciones 259I/308F y 434S/428L en el segmento principal de IgG1, 434S/428L y 434S en el segmento principal de IgG2, 434S/428L y 434S en el segmento principal de híbrido IgG1/2. Concluye la recurrente que el documento D1 muestra un gran interés por el residuo 434 de la región variable Fc, y que no existe enseñanza o sugerencia en D1 sobre mutaciones en los residuos 252, 254 y 256 que involucren la mutación + YTE. Agrega que la figura 12 del documento D1 muestra 3 variantes diferentes del isotipo IgG1: 3 isotipos doble mutantes y uno triple mutante, específicamente: V259I/V308F, M428L/N434S, G236R/L238L y V259I/V308F/M428L.

La recurrente concluye que la persona versada en la materia, al leer o basarse en el documento D1, no podría motivarse a realizar las mutaciones reclamadas en la solicitud, dado que no existe ninguna sugerencia o enseñanza en dicho documento y, en consecuencia, señala que no es correcto afirmar que la persona versada en la materia tendría motivación suficiente para modificar estructuralmente los compuestos divulgados en el documento D1.

Frente al documento D2, la recurrente manifiesta que la anterioridad divulga las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98573

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-011137

implicaciones funcionales de un incremento en la unión de IgG al receptor FC neonatal y la introducción de la triple mutación + YTE en la región Fc del anticuerpo humanizado del virus sincitial anti-respiratorio.

Y agrega que la única mención en D1 sobre las mutaciones +YTE, se encuentra en la aplicación a un anticuerpo VEGF, las cuales causan una leve disminución en su habilidad al compararse con el tipo salvaje u otras variantes, y concluye que las mutaciones +YTE a dicho anticuerpo tienen un efecto adverso con relación a la unión al FCRn, lo cual llevaría a la persona versada en la materia a usar otras combinaciones en lugar de las reclamadas en la solicitud. Además, la recurrente manifiesta que las mutaciones +YTE incrementaron 11 veces la unión, mientras que algunas mutaciones dobles incrementaron 61 veces la unión (Figura 9 de D1), por lo que concluye que dichas mutaciones +YTE no son las mutaciones óptimas, de acuerdo con las enseñanzas de D1 para incrementar la unión al receptor FcRn y se plantea la pregunta de ¿por qué la persona versada en la materia estaría motivada a basarse en el documento D2 para incluir tales modificaciones?.

La recurrente manifiesta que las enseñanzas de D1 desvirtúan las enseñanzas de D2, respecto a la viabilidad de introducir la mutación +YTE, ya que mientras D2 sugiere un posible mejoramiento en la vida media del anticuerpo, D1 presenta evidencia de que tal mutación puede disminuir las posibilidades de unión y que las dobles mutaciones mejoran la misma unión al FcRn. Concluye que una persona versada sin tener certeza de que habrá una mejoría a partir de D1 y D2, no puede decidir de manera obvia incluir tales mutaciones y esperar obtener proteínas de unión alternativas que resuelvan el problema técnico planteado en la solicitud. Agrega la recurrente que el documento D1 enseña que las mutaciones dobles funcionan mejor que las triples, por lo que una persona versada en la materia se vería motivada sólo a aplicar las mutaciones V259I/V308F/M428L divulgadas en D1. Resalta la recurrente que D1 no da una descripción positiva de las mutaciones +YTE, por lo que una persona versada en la materia tendría dificultad para inclinarse por escoger o para de D2, tal combinación en particular.

La recurrente concluye que la persona versada en la materia a partir del documento D1 sabría que el efecto de las mutaciones depende del anticuerpo y que la mutación +YTE no es favorable en otros anticuerpos y no podría motivarse o apoyarse en el documento D2, el cual divulga un anticuerpo totalmente diferente y describe una única mutación, la cual de antemano a partir de D2 se sabe que no es efectiva, por lo que descarta cualquier indicio de obviedad en la aplicación de mutaciones específicas en la porción de unión al receptor Fc y evidencia el nivel inventivo de la proteína reclamada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98573

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-011137

La recurrente manifiesta que las reivindicaciones dependientes 2 a 5, también gozan de tal altura inventiva, ya que se demostró el nivel invento de las proteínas de unión a antígeno TNF-alfa.

La recurrente finaliza señalando que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer dichas modificaciones sería la revelación hecha por la solicitud, por lo que concluye que el análisis de nivel inventivo realizado está enmarcado dentro de un análisis “*hindsight*” o análisis “*Ex post facto*”, en el que el Examinador selecciona las mutaciones específicas del documento D2, y lo incluye en el objeto del documento D1, para construir la materia reclamada en la solicitud, lo cual no podría ser evidente para la persona versada en la materia en el momento en el que se desarrolló la invención.

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

En cuanto al alcance de la materia reivindicada, este Despacho encuentra que el capítulo reivindicatorio conformado por cinco (5) reivindicaciones presentado mediante memorial No. 14-011137-00010-0000 del 17 de Junio de 2015, reclama específicamente una proteína de unión a antígeno que se une específicamente a TNF-alfa que comprende CDRH1 SEQ ID No. 27, CDRH2 SEQ ID No. 28, CDRH3 SEQ ID No. 29 (secuencia completa de la cadena pesada SEQ ID No. 5), CDRL1 SEQ ID No. 30, CDRL2 SEQ ID No. 31 y CDRL3 SEQ ID No. 32 (secuencia completa de la cadena liviana SEQ ID No. 2); una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 humano, que comprende una o más sustituciones de AA respecto al dominio constante IgG1 humano, específicamente: M252Y, S254T y T256E.

Frente al estado de la técnica citado, este Despacho encuentra que el documento D1 enseña un anticuerpo aislado o porción de unión al antígeno capaz de unirse a TNF-alfa (Pág. 68, Rev. 1) que comprende unas secuencias de AA de las regiones variables de la cadena pesada y liviana de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 respectivamente (Pág. 7, Párr. [0046]). Por otra parte, este Despacho reitera a la recurrente que los análisis de alineamiento entre las cadenas pesada y liviana del anticuerpo divulgado en el documento D1 (SEQ ID NO: 1 y 2) muestran una identidad del 100% con las SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 2, que corresponden a las cadenas pesada y liviana del anticuerpo reclamado en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Por su parte, el documento D2 divulga las modificaciones en la región Fc del anticuerpo monoclonal MEDI-254, al cual se introdujo una combinación de tres

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98573

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-011137

mutaciones M252Y/S254T/T256E en el dominio CH2 de la porción Fc (Pág. 23514, Columna Der, Párr. [4]).

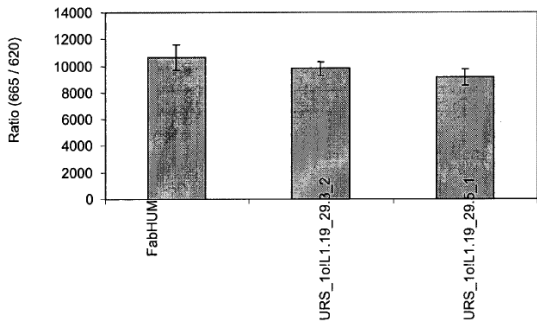
Respecto al argumento de la recurrente, donde señala que el Examinador consideró erróneamente que las proteínas de la solicitud difieren de las divulgadas en el documento D1 en las sustituciones M252Y, S254T y T256G de la porción Fc del anticuerpo, este Despacho aclara a la recurrente que se evidencia un error tipográfico dentro de la redacción del método problema solución, sin embargo, en la tabla comparativa 1 se establece que una de las características esenciales de la proteína de unión a antígeno de la reivindicación 1 es la sustitución de AA 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, por lo que el Examinador en su análisis muestra el entendimiento y claridad de las modificaciones de la región constante del anticuerpo de la reivindicación 1.

Frente al argumento de la recurrente donde manifiesta que la figura 5 del documento D1 ejemplifica un anticuerpo que tiene las mutaciones 259I/308F y 434S/428L en el segmento principal de IgG1, 434S/428L y 434S en el segmento principal de IgG2, 434S/428L y 434S en el segmento principal de híbrido IgG1/2. Este Despacho evidencia una confusión en el análisis de la recurrente, toda vez que las figuras 4 y 5 de la anterioridad D1 divulgan las mutaciones puntuales de los anticuerpos URS en el AA 50 y 58 de la región CDR2 de la cadena pesada y los resultados de un análisis comparativo entre dichos anticuerpos URS y el anticuerpo FabHUM. Asimismo, este Despacho no encuentra en la anterioridad ninguna referencia a las mutaciones mencionadas por la recurrente en las regiones IgG1, ni a las mutaciones +YTE en un anticuerpo VEGF, por lo que los argumentos en torno al documento D1 no se tendrán en cuenta dentro del presente análisis.

Fig. 4:

chain	CDR	amino acid number	wild-type	URS_1oL1.1.19_29.3_2	URS_1oL1.1.19_29.5_1	URS_2.1oL1.15_12.1_1
Heavy Chain	CDR2	50	A	A	A	G
Heavy Chain	CDR2	58	I	T	V	I

Fig. 5A:



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98573

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-011137

Respecto a los argumentos de la recurrente, donde manifiesta que el documento D2 sugiere un posible mejoramiento en la vida media del anticuerpo que presenta la triple mutación + YTE en la región Fc, pero que D1 presenta evidencia de que tal mutación puede disminuir las posibilidades de unión y que las dobles mutaciones mejoran la misma unión al FcRn. Este Despacho aclara que el documento D1 no menciona ninguna mutación en la región Fc, pero que, tal como lo señala la recurrente el documento D2, divulga sin ambigüedad que la mutación +YTE en la región Fc de los anticuerpos MEDI-254 y MEDI-522 disminuye la constante de disociación (KD) a FcRn de mono y humano, es decir, incrementa la afinidad por FcRn (Pág. 23517, Tabla 1) e incrementa en más de 3 veces el tiempo de vida media y el área bajo la curva (AUC) de la molécula respecto al anticuerpo no modificado en ensayos in vivo en monos (Pág. 23519, Tabla 2). Por lo tanto, contrario a lo sugerido por la recurrente, aunque a la fecha de prioridad de la solicitud, existían diferentes técnicas para incrementar la vida media de anticuerpos, las enseñanzas del documento D2 muestran inequívocamente in vitro e in vivo, que la mutación +YTE en la región Fc de diferentes anticuerpos (MEDI-254, MEDI-522 y palivizumab - incluido por referencia-) induce un incremento en la afinidad por FcRn y un incremento en el tiempo de vida media del anticuerpo, por lo que una persona versada en la materia esperaría un efecto técnico similar en otros anticuerpos, dado que dichas mutaciones se encuentran en una región altamente conservada de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (Ig) y ya se conocía con anterioridad, que los niveles séricos de IgG en mamíferos dependen en parte de la interacción de la región Fc de la IgG con el receptor FcRn (Pág. 23514, Col. izquierda, D2).

En este orden de ideas, este Despacho encuentra que las ventajas técnicas derivadas de la mutación +YTE descritas por la recurrente para el anticuerpo de la reivindicación 1, tales como: mejoras en la unión a FcRn, aumento en la unión a anti-TNF-alfa, aumento en la actividad de neutralización, incremento en tiempo de vida media y depuración disminuida, corresponden exactamente a los efectos técnicos descritos para los anticuerpos MEDI-254 y MEDI-522 en el documento D2 (Pág. 23517, Tabla 1 y Pág. 23519, Tabla 2), por lo que no se evidencia ningún efecto técnico inesperado asociado a la mutación +YTE en la región Fc del anticuerpo adalimumab.

Respecto a la afirmación de la recurrente donde señala que una persona versada en la materia a partir del documento D1 sabría que el efecto de las mutaciones depende del anticuerpo y que la mutación +YTE no es favorable en otros anticuerpos y por tanto, no podría motivarse en el documento D2 porque divulga un anticuerpo totalmente diferente, este Despacho aclara a la recurrente que el documento D1 divulga específicamente un anticuerpo anti-TNF-alfa y algunas mutaciones en las regiones CDR de las cadena ligera y pesada del mismo, pero no menciona la mutación +YTE, ni tampoco los efectos de la misma en un anticuerpo monoclonal, además, este Despacho no encuentra ningún argumento técnico o evidencia en el documento D2 que apoye la afirmación de la recurrente,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98573

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-011137

donde señala que, de antemano, a partir de D2 se sabe que la mutación +YTE no es efectiva, por lo que se concluye que una persona versada en la materia se vería motivada a evaluar sobre el anticuerpo anti-TNF-alfa divulgado en D1, que presenta un 100% de identidad en las regiones CDR de unión a antígeno con el anticuerpo de la solicitud, los efectos de la mutación +YTE en la región Fc divulgada en el documento D2, a partir de los resultados experimentales que evidencian sin ambigüedad un incremento de la afinidad de diferentes anticuerpos por FcRn in vitro (Pág. 23517, Tabla 1) y un incremento del tiempo de vida media y del AUC en ensayos in vivo en monos (Pág. 23519, Tabla 2) y por lo tanto, se establece que la proteína de unión a antígeno que se une específicamente a TNF-alfa de la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo, puesto que se deriva de forma obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que solamente mediante un análisis del tipo “*Ex post facto*” se pueden seleccionar las mutaciones específicas del documento D2 e incluirlas en el objeto del documento D1, para construir la materia reclamada en la solicitud, este Despacho aclara a la recurrente que el examen de patentabilidad realizado se ejecutó sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada, siendo dicho análisis generado a partir de documentos del mismo campo técnico, por lo cual, el examinador se situó en el momento que se planteó la necesidad de modificar la farmacocinética de un anticuerpo anti-TNF-alfa, siendo establecidos los documentos D1 y D2 como el estado del arte más cercano, toda vez que el documento D1 divulga un anticuerpo anti-TNF-alfa que presenta un 100% de identidad en las regiones CDR con el anticuerpo de la solicitud, y el documento D2 divulga el incremento de la afinidad de diferentes anticuerpos por FcRn (Pág. 23517, Tabla 1) y el incremento del tiempo de vida media y del AUC en ensayos in vivo en monos (Pág. 23519, Tabla 2), derivados de los efectos de la mutación +YTE en la región Fc, por lo que se aclara a la recurrente que el análisis del Examinador muestra la obviedad de la invención a partir de la combinación de las enseñanzas de las anterioridades y de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, en donde se conoce que los niveles séricos de IgG en mamíferos dependen de la interacción de la región Fc de la IgG con el receptor FcRn (Pág. 23514, Col. izquierda, D2), lo cual pone de manifiesto que no corresponde a un análisis retrospectivo de la invención, como lo manifiesta la recurrente.

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:98573

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-011137

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 39000 del 30 de Julio de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la solicitante GLAXO GROUP LIMITED, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Dic 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: John Fredy Hernandez Montaño

Revisó: Sandra Carolina Crespo

Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: José Luis Londoño Fernández