

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79230

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-054164

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. 49796 del 22 de Agosto de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "ANTICUERPO MONOCLONAL ESPECIFICO BETA 1-42 CON PROPIEDADES TERAPÉUTICAS", 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 02 de Octubre de 2014, con el No. 08-054164-00029-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad AC IMMUNE S.A., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, se establece que la recurrente allega junto al memorial del recurso un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 56 reivindicaciones. Señala la recurrente que el nuevo pliego reivindicatorio reclama de manera específica un anticuerpo aislado quimérico o un fragmento activo del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada de SEC ID NO: 8 y una región variable de la cadena ligera de SEC ID NO: 7 y en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une a un a beta-amiloide presenta actividad bifuncional y alta afinidad de unión por monómeros Abeta y fibras Abeta.

Frente al estado de la técnica citado, la recurrente manifiesta que los anticuerpos reclamados son inventivos frente a las enseñanzas del documento D2, toda vez que presentan un efecto inesperado que no se enseña en D2 y además dicha anterioridad no contiene ninguna enseñanza que oriente a la persona versada en la materia sobre cómo obtener anticuerpos con las características estructurales específicas de los anticuerpos reclamados.

Continúa la recurrente señalando que la alineación proporcionada en el análisis de nivel inventivo solamente compara las CDRs y no de las regiones variable para cada una de las cadenas. Agrega que los anticuerpos reclamados inhiben la agregación de monómeros de Abeta en fibrillas poliméricas de alto peso molecular y promueven la desagregación de fibrillas de amiloide preformadas y presentan alta afinidad de unión a monómeros Abeta y fibras de Abeta, lo cual confirma la altura inventiva del anticuerpo mC2.

Continua señalando la recurrente, que el documento D2 no sugiere un anticuerpo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79230

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-054164

con actividad bifuncional, donde el anticuerpo m266 divulgado previene la formación de la placa sin generar la reducción de la placa amiloide del Abeta (Pág. 2, Párr. 1) y contrario a lo sugerido por el Examinador el documento D2 no sugiere que dicho anticuerpo m266 presente actividad de la desagregación de fibrillas amiloide o filamentos. Y concluye que en vista de lo anterior la persona normalmente versada en la materia reconocería que las funciones del anticuerpo mC2 reclamado son diferentes de las funciones del anticuerpo m266 descrito en el documento D2.

Argumenta la recurrente, que las declaraciones del Examinador en relación con la actividad y la cercanía estructural de los anticuerpos reclamados y los divulgados en D2 son incorrectas, ya que el anticuerpo reclamado difiere tanto en estructura y función de los divulgados en D2 y que las similitudes en las secuencias descritas por el Examinador no motivan a la persona normalmente versada en la materia para derivar de manera obvia el anticuerpo reclamado en la reivindicación 1. Agrega la recurrente que los anticuerpos reclamados inducen una transición de la conformación lamina-beta hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o alfa-hélice en la molécula Abeta1-42 (Ejemplo 11).

La recurrente manifiesta, que la realización de sustituciones alternativas con base en las enseñanzas del documento D2 señalada por el examinador, produciría un gran número de anticuerpos sin ninguna expectativa razonable de éxito para llegar al anticuerpo reclamado y que a partir de la enseñanzas de D2 la persona versada en la materia estaría motivada a obtener anticuerpos m266 alternativos a los descritos en D2. Agrega la recurrente que la sustitución de aminoácidos en las regiones CDR puede tener efectos notables en las interacciones anticuerpo-antígeno y por lo tanto no se puede suponer que si las secuencias del anticuerpo son diferentes, la especificidad y las propiedades de unión entre el complejo anticuerpo-antígeno serán las mismas.

Finaliza la recurrente señalando que: “(...) *al no saltar a la vista de manera clara y directa’ a partir del documento D2, los anticuerpos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse ‘certeza clara y manifiesta’ de que dichos anticuerpos tendrían una sorprendente actividad bifuncional de la inhibición de la agregación y la promoción de la desagregación de fibrillas o filamentos amiloides, y de inducción de una transición de la conformación lámina-beta hacia una conformación de arrollamiento al azar y/o alfa-hélice en la molécula Abeta1-42, es claro que las enseñanzas de dicho documento D2 no pueden de ninguna manera afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio*”.

TERCERO: Que la sociedad opositora PROCAPS S.A. no presentó respuesta frente al traslado de pruebas allegadas con el recurso.

CUARTO: Que la sociedad opositora LAFRANCOL S.A. no presentó respuesta frente al traslado de pruebas allegadas con el recurso.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79230

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-054164

QUINTO: 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. 08-054164-00029-0000 de 02 de Octubre de 2014, conformado por 56 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 se cancela la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

Adicionalmente, este Despacho encuentra que la invención comprende las siguientes modalidades:

- (i) un anticuerpo aislado quimérico o un fragmento activo del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada de SEC ID NO: 8 y una región variable de la cadena ligera de SEC ID NO: 7 (Reivindicaciones 1 a 18);
- (ii) una composición que comprende un anticuerpo, donde dicho anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de SEC ID NO: 8 y una región variable de la cadena ligera de SEC ID NO: 7 (Reivindicaciones 19 a 31);
- (iii) una mezcla que comprende el anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo (Reivindicaciones 32 a 35);
- (iv) un método para preparar la composición (Reivindicaciones 36 a 37);
- (v) una línea celular de hibridoma FP 12H3-C2 (Reivindicaciones 38, 40 y 53);
- (vi) un kit para la detección y diagnóstico de enfermedades relacionadas con amiloide (Reivindicación 39);
- (vii) un polipéptido que comprende la región variable de la cadena ligera o pesada (Reivindicaciones 42 a 52);
- (viii) un método para producir el anticuerpo que comprende cultivar la línea y expresar el polinucleótido (Reivindicaciones 54 a 56).

Frente al estado de la técnica citado, este Despacho encuentra que el documento D2 enseña un anticuerpo aislado quimérico o humanizado o un fragmento activo del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento activo del mismo comprende la región variable de la cadena pesada de SEC ID NO: 2 y la región variable de la cadena liviana de SEC ID NO: 1, en donde dicho anticuerpo o fragmento del mismo reconoce y se une al péptido beta amiloide (Resumen y Pág. 8).

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que la alineación proporcionada en el análisis de nivel inventivo solamente compara las CDRs y no las regiones variables para cada una de las cadenas, este Despacho aclara a la recurrente que tal como se indica en la Resolución No. 49796 del 22 de Agosto de 2014, el alineamiento se realizó únicamente en las regiones CDR de la cadenas pesada y ligera, debido a que estas regiones representan la zona más relevante

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79230
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-054164

de un anticuerpo, que forman el sitio de unión al antígeno y que por ende generan la especificidad del anticuerpo. Dichos análisis de alineamiento evidenciaron un % de identidad del 80% entre las CDR's de la región variable de la cadena pesada de SEC ID NO: 8 del anticuerpo reclamado y la SEC ID NO: 2 del anticuerpo divulgado en el documento D2 (Pág. 8); asimismo, se estableció un % de identidad de 87.5 entre las CDR's de la región variable de la cadena ligera de dichos anticuerpos.

Para evidenciar la similitud estructural entre el anticuerpo reclamado en la presente solicitud y al anticuerpo m266 divulgado en el documento D2, este Despacho realizó de forma complementaria el alineamiento de la región variable completa de la cadena pesada y de la cadena ligera, el alineamiento BLAST muestra una identidad del 85% y positividad del 91% para la región variable completa de la cadena pesada (Fig. 1), mientras que es estableció una identidad del 95% y positividad del 98% para la región variable completa de la cadena ligera (Fig. 2).

>US_7575747_B2_2_>WO_2007_068412_8

Range 1: 1 to 112 Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
196 bits(497)	4e-70	Compositional matrix adjust.	95/112(85%)	102/112(91%)	0/112(0%)
Query 1	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAVSGFTFSRYSMSWVRQTPEKRLELVAQINSVGNSTYY				60
	EV+LVESGGGLVQPGGSLKLSCA SGFTFS Y MSWVRQTP+KRLELVA INS G STYY				
Sbjct 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSYGMWVRQTPDKRLELVASINSNGGSTYY				60
Query 61	PDTVKGRFTISRDNAEYTLQLMSGLRSDDTATYYCASGDYWGQGTTLTVSS				112
	PD+VKGRFTISRDNA+ TL LQMS L+S+DTA YYCASGDYWGQG+TLTVSS				
Sbjct 61	PDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCASGDYWGQGSTLTVSS				112

Figura 1. Alineamiento BLAST de las secuencias SEQ ID NO: 2 del documento D2 (Query) y la SEQ ID NO: 8 de la reivindicación 1 (sbjct).

US_7575747_B2_1_WO2007_068412_7

Range 1: 1 to 112 Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
221 bits(563)	3e-80	Compositional matrix adjust.	106/112(95%)	110/112(98%)	0/112(0%)
Query 1	DVVMTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQKPGQSPKLLIYKVSNR				60
	DVVMTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSL+YS+G+ YLHW+LQKPGQSPKLLIYKVSNR				
Sbjct 1	DVVMTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVYSNGDTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNR				60
Query 61	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK				112
	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE EDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK				
Sbjct 61	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGTKLEIK				112

Figura 2. Alineamiento BLAST de las secuencias SEQ ID NO: 1 del documento D2 (Query) y la SEQ ID NO: 7 de la reivindicación 1 (sbjct).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79230

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-054164

Por lo tanto, este Despacho reitera a la recurrente que el anticuerpo reclamado en la presente solicitud no presenta diferencias estructurales relevantes frente al anticuerpo m266 divulgado en el documento D2 (Pág.8), toda vez que al comparar la región variable de la cadena ligera y pesada entre dichos anticuerpos se encuentra una identidad del 95 y 85%, respectivamente, y una positividad de 98 y 91%, es decir, que la región variable de la cadena pesada únicamente presenta 2 sustituciones no conservativas de aminoácidos en su estructura, mientras que la región variable de la cadena pesada presenta solamente 10 sustituciones no conservativas de aminoácidos, lo cual muestra claramente que contrario a lo señalado por la recurrente el anticuerpo reclamado no difiere estructuralmente del divulgado en el documento D2.

Adicionalmente, frente al argumento de la recurrente donde señala que las similitudes en las secuencias descritas por el Examinador no motivan a la persona normalmente versada en la materia para derivar de manera obvia el anticuerpo reclamado en la reivindicación 1, este Despacho aclara que las sustituciones conservativas en los aminoácidos no es una estrategia de análisis definida arbitrariamente por el Examinador, sino que corresponde a la categorización de sustituciones establecidas de forma experimental y bioinformática que definen los aminoácidos que son susceptibles de reemplazar por otro equivalente tanto química como electrónicamente, por lo tanto, a partir de la comparación del % de identidad y positividad de dos cadenas de aminoácidos se puede establecer la similitud estructural de las mismas. De esta forma, contrario a lo sugerido por la recurrente, las regiones variables de la cadena ligera y pesada del anticuerpo reclamado se pueden derivar sin ambigüedad a partir de la estructura revelada en el documento D2, toda vez que la cadena ligera únicamente presenta 2 sustituciones no conservativas, es decir, que el aporte inventivo se limita a dichas modificaciones y asociado a esa mínima diferencia estructural de la cual no se evidencia ningún efecto inesperado, como se discutirá más adelante.

Respecto al argumento de la recurrente donde manifiesta que la realización de sustituciones alternativas con base en las enseñanzas del documento D2, produciría un gran número de anticuerpos sin ninguna expectativa razonable de éxito, este Despacho aclara que realizar modificaciones de las regiones CDR es una metodología ampliamente conocida y utilizada en la ingeniería de proteínas, que busca obtener anticuerpos de alta afinidad e inmunogenicidad reducida¹, por lo cual, para una persona versada en la materia realizar dichos análisis *in silico* es una actividad del proceso de desarrollo de cualquier proteína terapéutica, por lo que contrario al argumento de la recurrente el análisis de dichas modificaciones es una etapa común en la investigación y desarrollo de anticuerpos y para el caso en concreto el evaluar 2 modificaciones no conservativas (residuos T36 y A85), de

¹ Ewert, S. et al. 2004. Stability improvement of antibodies for extracellular and intracellular applications: CDR grafting to stable frameworks and structure based framework engineering. Methods. 2004, 34(2):18499. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15312672>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79230

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-054164

las cuales únicamente la primera de estas corresponde a una modificación en una región hipervariable, específicamente en la región CDR1, no evidencia ningún aporte inventivo en la estructura del anticuerpo.

En conclusión, aunque este Despacho coincide con la recurrente en el hecho que la sustitución de aminoácidos en las regiones CDR puede tener efectos notables en las interacciones anticuerpo-antígeno, en el presente caso la evaluación de una modificación no conservativa en la región CDR1 de la región variable de la cadena ligera no evidencia ningún aporte, toda vez que contrario a lo señalado por la recurrente, no se produciría un gran número de anticuerpos sin ninguna expectativa razonable de éxito, sino que se limitaría a máximo 10 posibilidades si se tomaran en un enfoque no conservativo todos los aminoácidos polares y cargados y, por lo tanto, a partir de las enseñanzas del documento D2, la persona versada en la materia empleando una estrategia de sustitución conservativa de aminoácidos podría derivar sin ambigüedad la estructura de las regiones variables de la cadena ligera y pesada del anticuerpo reclamado en la presente solicitud con la expectativa razonable de que presente afinidad frente al péptido beta amiloide.

Frente al argumento de la recurrente donde señala que el anticuerpo reclamado difiere en la función de los divulgados en D2, ya que el anticuerpo bifuncional de la invención inhibe la agregación de monómeros de Abeta en fibrillas poliméricas de alto peso molecular y promueven la desagregación de fibrillas de amiloide preformadas, este Despacho encuentra que el documento D2 enseña sin ambigüedad que el anticuerpo m266 promueve la eliminación de monómeros Abeta solubles y previene la formación de placa amiloide del Abeta, además divulga que a partir de las enseñanzas del arte un anticuerpo efectivo debe reducir el crecimiento de la placa Abeta amiloide, decorar la placa amiloide para permitir la remoción por la microglia a través de mecanismos dependientes del receptor Fc y unirse con gran afinidad a los agregados del Abeta (Pág. 2, Párr. 1). Dichos mecanismos de acción llevan a la desagregación fibrilar beta amiloide y tal como lo muestran diferentes publicaciones anteriores a la prioridad de la solicitud, es un efecto comúnmente estudiado en el proceso de desarrollo de anticuerpos anti-Abeta^{2,3}. Por lo tanto, este Despacho concluye que aunque el documento D2 no divulga que el anticuerpo m266 promueve la desagregación de fibrillas de amiloide preformadas, no significa que sus efectos sobre la formación de placa amiloide del Abeta no involucren dicho mecanismo de acción, sino que este último no ha sido estudiado para el anticuerpo m266, por lo cual, el aporte del anticuerpo de la presente solicitud se limita a la identificación de un nuevo mecanismo de acción para anticuerpos que presentan una relación estructural cercana (positividad mayor al 90%) al anticuerpo m266 divulgado en el documento D2, el cual

² Solomon, B., et al. Monoclonal antibodies inhibit in vitro fibrillar aggregation of the Alzheimer beta-amyloid peptide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Jan 9; 93(1): 452-455. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC40256/>

³ Solomon, B., et al. Disaggregation of Alzheimer ?-amyloid by site-directed mAb. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Apr 15; 94(8): 4109-4112. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20576/>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79230

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-054164

comprende una región variable de la cadena pesada SEQ ID No: 1 y una región variable de la cadena ligera de SEQ ID No: 2, frente a las cuales el anticuerpo recamado en la presente solicitud presenta una positividad de 91 y 98%, respectivamente, y por tanto, no se evidencia un efecto técnico inesperado o una ventaja del anticuerpo reclamado en esta solicitud.

Frente al argumento de la recurrente donde señala que: *"(...) al no 'saltar a la vista de manera clara y directa' a partir del documento D2, los anticuerpos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse 'certeza clara y manifiesta' de que dichos anticuerpos tendrían una sorprendente actividad bifuncional (...) es claro que las enseñanzas de dicho documento D2 no pueden de ninguna manera afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio"*, este Despacho reitera a la recurrente que dentro del proceso de desarrollo de cualquier proteína terapéutica se emplean herramientas computacionales de bioinformática que hacen parte de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, por lo que la simple afirmación del documento D2 cuando afirma que: *"las CDRs de anticuerpos de la presente invención también pueden incluir sustituciones alternativas obtenidas por sustitución conservativa de aminoácidos de las sustituciones específicas que se indican en la Tabla 2"* (Páginas 21-22), brinda a la persona versada en la materia de manera clara y directa la indicación para desarrollar equivalentes técnicos y por otra parte, las herramientas computacionales permiten definir con certeza clara y manifiesta si dichas modificaciones conservaran las propiedades funcionales de la proteína inicial, por lo tanto, contrario a lo señalado por la recurrente, los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia le permitirían derivar sin ambigüedad el anticuerpo de la reivindicación 1, a partir de la divulgación de la secuencia de la región variable de la cadena ligera y pesada del anticuerpo m266 del documento D2.

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,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 49796 del 22 de Agosto de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la solicitante AC IMMUNE S.A., y a las sociedades PROCAPS S.A. y LAFRANCOL

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79230

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/08-054164

S.A., en su calidad de opositoras, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 30 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Doctor(a)

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ, negocios@optimun-co-com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.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