

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

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 día 21 de noviembre de 2013 con el N° 13-274153-00000-0000, por la sociedad The Government of the United States of America as Represented by the Secretary of the Department of Health and Human Services, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “INMUNOTOXINA RECOMBINANTE DIRIGIDA A LA MESOTELINA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/036456 del 04 de mayo de 2015.

SEGUNDO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicación de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma a la solicitud, de acuerdo con lo previsto en el artículo 38 de la mencionada Decisión andina.

TERCERO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto de esta solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 686 del 10 de febrero de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

CUARTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 01 de agosto de 2014, el solicitante presentó petición de examen de patentabilidad, en los términos establecidos en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

QUINTO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: “*Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente*”.

SEXTO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 antes mencionado, se realizó el examen de fondo y se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 2583, notificado el 17 de marzo de 2015, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

cuanto a falta de claridad de la descripción, falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, falta de unidad de invención y carencia de nivel inventivo, de acuerdo con las exigencias de los artículos 25, 28 y 30 de la Decisión 486.

Transcurrido el plazo establecido no se dio respuesta al requerimiento y sugerencias arriba indicados, puesto que la solicitante no atendió a los requerimientos frente a la falta de claridad, sustento y unidad de invención de la solicitud. Por lo anterior, este Despacho encuentra que a pesar de la respuesta subsisten impedimentos para la concesión por los siguientes motivos:

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar inmunotoxinas recombinantes mejoradas que se puedan dirigir específicamente a células cancerosas que expresan mesotelina en su superficie.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una molécula quimérica que comprende un polipéptido de fusión que tiene la fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de la PE.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las objeciones a la claridad y sustento del capítulo reivindicatorio se mantienen, puesto que, contrario a lo indicado por la solicitante, la reivindicación 1 reclama una fórmula general que abarca un mayor número de moléculas quiméricas que las que poseen sustento en el capítulo reivindicatorio y adicionalmente dicha fórmula general al no especificar la secuencia exacta de cada uno de los componentes de la molécula quimérica reivindicada, no se considera correctamente definida en términos estructurales.

Por otra parte la reivindicación 2 hace referencia múltiples posibilidades estructurales para el anticuerpo comprendido en la molécula quimérica, cuando el capítulo descriptivo únicamente posee sustento para una proteína Fv estabilizado por puentes disulfuro (pág. 84 del radicado N° 13-274153-00008-0000).

Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitante argumenta que debe considerarse que el concepto común inventivo de la solicitud corresponde a la inserción de un *linker* peptídico corto y flexible ("FL") de 3 a 8 aminoácidos de longitud consistente en residuos de glicina y/o serina entre el sitio de corte de furina (FCS) y el dominio funcional III de la exotoxina de *Pseudomonas*, sin embargo en el Oficio N° 2583 se estableció que el concepto común de la solicitud corresponde a una molécula quimérica que comprende un anticuerpo de mesotelina unida a un sitio de corte de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

furina por un conector de 1 a 10 aa, y un dominio funcional III de PE unido al sitio de corte de furina por una cola de 3 a 8 aminoácidos, y que dicho concepto no es inventivo puesto que fue divulgado por el documento D1 (Pág. 57, Rev. 8).

Por tanto, se aclara a la solicitante que la presente solicitud comprende al menos 5 grupos inventivos, cuatro de ellos correspondientes a las combinaciones posibles para cada uno de los anticuerpos antimesotelina (M), con alguna de las secuencias conector L1, alguno de los sitios de corte de furina (FCS) y alguna de las variantes de la SEQ ID NO: 1 que contienen las diferentes sustituciones para el dominio funcional III de *Pseudomonas* y un quinto grupo que reclama el un polipéptido fusión que no contiene el anticuerpo anti-mesotelina, ni conector L1 y el cual presenta al menos 4 opciones de posibles dominio III de la exotoxina de *Pseudomonas* que darían lugar a mas grupos inventivos, tal y como se presenta en el capítulo reivindicatorio:

Grupo inventivo 1: Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de exotoxina de *Pseudomonas* dónde: M es cualquier anticuerpo que se una a mesotelina, L1 es 1 a 10 a.a, FCS es sitio de corte de furina compuesto por residuos de a.a. continuos, FL es una cola de 3 a 8 a.a. elegidos entre glicina y serina de forma independiente, Dominio funcional III de PE son residuos de a.a. idénticos a SEQ. 1 de la posición 395 a 613, que comprende i) sustituciones en uno o más residuos del 609-613 de la SEQ 1.

Grupo inventivo 2: Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de exotoxina de *Pseudomonas* dónde: M es cualquier anticuerpo que se una a mesotelina, L1 es 1 a 10 a.a, FCS es sitio de corte de furina compuesto por residuos de a.a. continuos, FL es una cola de 3 a 8 a.a. elegidos entre glicina y serina de forma independiente, Dominio funcional III de PE son residuos de a.a. idénticos a SEQ. 1 de la posición 395 a 613, que comprende ii) una sustitución de glicina, alanina, valina, leucina o isoleucina por arginina en la posición 490 de SEQ 1.

Grupo inventivo 3: Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de exotoxina de *Pseudomonas* dónde: M es cualquier anticuerpo que se una a mesotelina, L1 es 1 a 10 a.a, FCS es sitio de corte de furina compuesto por residuos de a.a. continuos, FL es una cola de 3 a 8 a.a. elegidos entre glicina y serina de forma independiente, Dominio funcional III de PE son residuos de a.a. idénticos a SEQ. 1 de la posición 395 a 613, que comprende iii) una sustitución de uno o más residuos de la SEQ.1 que mantiene la inmunogenicidad de un epítipo o subepítipo del dominio III de la PE.

Grupo inventivo 4: Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de exotoxina de *Pseudomonas*. dónde: M es cualquier anticuerpo que se una a mesotelina, L1 es 1 a 10 a.a, FCS es sitio de corte de furina compuesto por residuos de a.a. continuos, FL es una cola de 3 a 8 a.a. elegidos entre glicina y serina de forma independiente, Dominio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

funcional III de PE son residuos de a.a. idénticos a SEQ. 1 de la posición 395 a 613, que comprende iv) una combinación de cualquiera de i)-iii).

Grupo inventivo 5: Polipéptido fusión con la formula FCS-FL-Dominio funcional III de la exotoxina de *Pseudomonas* donde: FCS consiste de los residuos 274 a 284 de la SEQ ID NO: 1, FL consiste de 3 a 8 residuos continuos seleccionados de glicina o serina y el dominios funcional la exotoxina de *Pseudomonas* contiene los residuos 395 a 613 de la SEQ ID NO. 1.

Por su parte el grupo inventivo 5 no se encuentra sustentado en los ejemplos (Págs. 80 – 93 del radicado N°13-274153-00000-0000) y figuras (Págs. 106-117, Radicado N° 13-274153-00000-0000) divulgados en la descripción, ya que no se realizan pruebas para un polipéptido fusión que comprende el sitio de corte de furina unido al dominio funcional III de la exotoxina de *Pseudomonas*.

Determinación del Estado de la Técnica

Se determinó el estado de la técnica con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 06 de mayo de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2009032954	"Deletions in domain ii of pseudomonas exotoxin a that reduce non-specific toxicity"	12/Marzo/2009
D2	US7592426	"Anti-mesothelin Antibodies"	22/Septiembre/2009

El documento D1¹ divulga formas mutadas citotóxicas de la exotoxina A de *Pseudomonas* (PE) que comprenden una secuencia de corte para furina conjugada o fusionada directamente a los residuos 395-613 de PE o variantes de dicha secuencia. Las formas desarrolladas son más pequeñas que las formas previas de la PE, reduciendo la toxicidad no específica e inmunogenicidad debido al dominio II o dominio Ib de PE (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales que se unen específicamente a células positivas para mesotelina y se internalizan para inducir una actividad efectora inmune tal como citotoxicidad mediada por anticuerpos. Dichos anticuerpos son útiles para la entrega de agentes farmacológicos a células que expresan mesotelina tanto como para ejercer una respuesta inmune efectora sobre células tumorales y precursoras (resumen Pág. 1).

1. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

1 En línea: <http://www.google.com.br/patents/WO2009032954>

2 En línea: http://www.lens.org/lens/patent/US_7592426_B2/fulltext

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

Nivel inventivo (Art18 D486)

La solicitud tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo, puesto que la reivindicación 1 se refiere a: *“Una molécula quimérica que comprende un polipéptido de fusión que tiene la formula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de la exotoxina de Pseudomonas, CARACTERIZADA porque: (...)”* (Pág. 12 del radicado N° 11-161641-00014-0000)

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:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una molécula quimérica que comprende la formula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de la exotoxina de Pseudomonas, CARACTERIZADA porque	Molécula quimérica de formula R^1_n -FCS- R^2_n - R^3_n -PE (Pág. 4, Párr. [0010]) que comprende	No se menciona
M es un anticuerpo que se une específicamente a mesotelina que comprende una cadena VH secuencia de aminoácidos CDR1 de GYTMN (SEQ ID NO: 51), CDR2 de LITPYNGASSYNQKFRG (SEQ ID NO: 52) y CDR3 de GGYDGRGFDY (SEQ ID NO: 53), una cadena VL que comprende una secuencia de aminoácidos CDR1 de SASSSVSYM (SEQ ID NO: 54), CDR2 de DTSKLAS (SEQ ID NO: 55), y CDR3 seleccionada del grupo compuesto por QQWSGYPLT (SEQ ID NO: 56)	Un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno o receptor de superficie celular (Pág. 58, Rev. 15). Donde el anticuerpo es “SS1” que se une a mesotelina (Pág. 51, Ej. 7, Tab. 4)	Anticuerpos que se une específicamente a mesotelina comprende una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 2 y una región variable de cadena liviana SEQ ID NO: 4 (Pág. 31, Rev. 1).
L1 consiste de 1 a 10 residuos de aminoácidos continuos, en donde L1 une el carboxilo terminal del anticuerpo con el N-terminal del FCS;	R^1_n de 1 a 10 residuos de aminoácidos (Pág. 56, Rev. 1)	No se menciona
FCS es un sitio de corte de furina	FCS secuencia de corte de furina (Pág. 56, Rev. 1)	No se menciona
FL consiste de 3 a 8 residuos de aminoácidos continuos seleccionados independientemente de la glicina y la serina;	R^2_n de 1 a 10 residuos de aminoácidos (Pág. 56, Rev. 1)	No se menciona
el dominio funcional III de la exotoxina de Pseudomonas consiste de residuos de aminoácidos continuos idénticos en secuencia a SEQ ID NO:1 de la posición 395 a 613, que comprende opcionalmente (i) una sustitución de uno o más residuos correspondientes a 609-613 de la SEQ ID NO:1, (ii) una sustitución de glicina, alanina, valina, leucina o isoleucina por arginina en una posición correspondiente a la posición 490 de la SEQ ID NO:1, (iii) una sustitución de glicina, serina o glutamina en lugar de uno más residuos	Dominio funcional III de PE (exotoxina de pseudomonas)= residuo 395-613 de la SEQ ID NO: 1, que comprende opcionalmente (i) sustituciones en uno o más residuos correspondientes a las posiciones 690-613 de la SEQ ID NO: 1, (ii) una sustitución de glicina, valina, leucina o isoleucina por arginina en la	No se menciona

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

correspondientes a los residuos R490, de la SEQ ID NO: 1, o (iv) una combinación de cualquiera de (i)-(iii).	posición 490 de la SEQ ID NO: 1, o (iv) una combinación de (i) a (iii) (Pág. 56, Rev. 1).	
--	---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una molécula quimérica que comprende (a) un ligando que se une específicamente a un antígeno o receptor de una superficie celular (Pág. 57, Rev. 8) donde dicho ligando es un anticuerpo o fragmento del mismo (Pág. 58, Rev. 15) y el anticuerpo es “SS1” que se une a mesotelina (Pág. 51, Ej. 7, Tab. 4), conjugado o fusionado a una exotoxina A mutada de *Pseudomonas* (PE) que comprende la siguiente formula: R^1_n -FCS- R^2_n - R^3_n -PE donde: $n=0$ o 1 , R^1_n de 1 a 10 residuos de aminoácidos, FCS secuencia de corte de furina, R^2_n de 1 a 10 residuos de aminoácidos y el dominio funcional III de PE (exotoxina de *Pseudomonas*) = residuo 395-613 de la SEQ ID NO: 1, que comprende opcionalmente (i) substituciones en uno o más residuos correspondientes a las posiciones 690-613 de la SEQ ID NO: 1, (ii) una sustitución de glicina, valina, leucina o isoleucina por arginina en la posición 490 de la SEQ ID NO: 1, o (iv) una combinación de (i) a (iii) (Pág. 57, Rev. 8). Adicionalmente el documento D1 menciona que dichos inmunoconjugados pueden administrarse a manera de composiciones que comprenden una solución del inmunoconjugado y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág.40, Párr. [0128]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la molécula quimérica divulgada en el documento D1 consiste en que la solicitud especifica secuencias para una cadena VH que comprende los CDRs: CDR1 de GYTMN (SEQ ID NO: 51), CDR2 de LITPYNGASSYNQKFRG (SEQ ID NO: 52) y CDR3 de GGYDGRGFDY (SEQ ID NO: 53) y una cadena VL que comprende los CDRs: CDR1 de SASSSVSYM (SEQ ID NO: 54), CDR2 de DTSKLAS (SEQ ID NO: 55), y CDR3 seleccionada del grupo compuesto por QQWSGYPLT (SEQ ID NO: 56), QQWSKHPLT (SEQ ID NO: 57), QQWSGHPLT (SEQ ID NO: 58), QQWSAHPLT (SEQ ID NO: 59), QQWSQIPLT (SEQ ID NO: 60), QQWGFNPLT (SEQ ID NO: 61), QQWGTNPLT (SEQ ID NO: 62), QQWGSHP (SEQ ID NO: 63), QQWGDFPLT (SEQ ID NO: 64), QQWGDHPLT (SEQ ID NO: 65), QQWSAHPLT (SEQ ID NO: 66), y QQWSGYPTT (SEQ ID NO: 67).

El efecto que logra el incluir una anticuerpo con CDR's específicos es que permite la obtención de una molécula anti-mesotelina que posee citotoxicidad incrementada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo modificar la molécula quimérica conocida en D1 para obtener una molécula alternativa que presente mayor citotoxicidad”.

Sin embargo, el documento D2 divulga un anticuerpo que se une específicamente a mesotelina que comprende una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 2 y una región variable de cadena liviana SEQ ID NO: 4 (Pág. 31, Rev. 1), en donde los CDRs de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

dicho anticuerpo tienen una identidad del 100% con las secuencias para los CDR's divulgadas en la reivindicación 1 de la solicitud (SEQ ID NO: 51,52 y 53 y SEQ ID NO: 54, 55 y 56) que se refieren a las regiones variables de cadena ligera SEQ ID NO: 6 y pesada SEQ ID NO: 7, como se evidencia en los alineamientos NO: 1 y NO. 2 respectivamente.

Alineamiento NO: 1 (CDR's Cadena Pesada)

Sequence 2 from patent US 7592426

Sequence ID: [gb|ACW81863.1](#) Length: 468 Number of Matches: 1

[▶ See 3 more title\(s\)](#)

Range 1: 20 to 138 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives
241 bits(615)	8e-81	Compositional matrix adjust.	116/119(97%)	116/119(97%)
Query 2	QVQLQDSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWKQSHGKCLEWIGLITPYNGASSY			61
Sbjct 20	QVQLQDSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYTMNWKQSHGKLEWIGLITPYNGASSY			79
Query 62	NQKFRGKATLTVDKSSSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYNGQGTITVVS			120
Sbjct 80	NQKFRGKATLTVDKSSSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYNGSGTPTVVS			138

Alineamiento NO: 2 (CDR's Cadena Liviana)

Sequence 4 from patent US 7592426

Sequence ID: [gb|ACW81864.1](#) Length: 232 Number of Matches: 1

[▶ See 3 more title\(s\)](#)

Range 1: 20 to 125 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives
215 bits(548)	7e-74	Compositional matrix adjust.	104/106(98%)	105/106(99%)
Query 2	DIELTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMHYQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGR			61
Sbjct 20	DIELTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSYMHYQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPGR			79
Query 62	FSGSGSGNSYSLTISVVEAEDDATYYCQWSKHPLTFCGCTKLEIK			107
Sbjct 80	FSGSGSGNSYSLTISVVEAEDDATYYCQWSKHPLTFCGCTKVEIK			125

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el anticuerpo que comprende la cadena pesada SEQ ID NO: 2 y la cadena ligera SEQ ID NO: 4 divulgado en el documento D2, en la molécula química que comprende un anticuerpo anti-mesotelina del documento D1, teniendo en cuenta que D1 ya sugería la conjugación del sitio de corte de furina (FCS) y el dominio III de PE, como un mecanismo para incrementar el efecto citotóxico (Pág. 13, Párr. [0029]). Por lo cual el objeto de la reivindicación 1 se considera obvio a la luz de estas enseñanzas.

Las reivindicaciones 2 a 14 no divulgan características adicionales que confieran nivel inventivo a la solicitud, por lo cual se considera no cumplen con el requisito de nivel

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

inventivo.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 15 consiste en: *“Un polipéptido de fusión que tiene la formula FCS-FL-Dominio funcional III de la exotoxina de Pseudomonas, CARACTERIZADO porque: (...)”* (Págs. 12 y 13 del radicado No 11-161641-00014-0000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un polipéptido de fusión que tiene la formula FCS-FL-Dominio funcional III de la exotoxina de Pseudomonas, CARACTERIZADO porque:	Proteínas fusión (Pág. 34, Párr. [0114]) que comprende una exotoxina A de Pseudomonas mutada (PE) que comprende una formula R^1_n -FCS- R^2_n - R^3_n -PE donde $n=0$ o 1 (Pág. 3, Párr. [0009]).
FCS consiste de los residuos de aminoácidos: 274 a 284 de la SEQ ID NO: 1 o de la SEQ ID NO: 17 (RHRSKRGWEQL)	FCS secuencia de corte de furina que comprende la SEQ ID NO: 10 (Pág. 3, Párr. [0009])
FL consiste de 3 a 8 residuos de aminoácidos continuos seleccionados de manera independiente de la glicina y serina;	R^2_n de 1 a 10 residuos de aminoácidos (Pág. 3, Párr. [0009])
El Dominio funcional III de la exotoxina de Pseudomonas consiste de residuos de aminoácidos continuos idénticos en secuencia a la SEQ ID NO: 1 de la posición 395 a 613, que opcionalmente comprende (i) una sustitución de uno o más residuos correspondientes a 609-613 de la SEQ ID NO: 1, (ii) una sustitución de glicina, alanina, valina, leucina o isoleucina por arginina en una posición correspondiente a la posición 490 de la SEQ ID NO: 1, (iii) una sustitución de, independientemente, alanina, glicina, serina o glutamina en lugar de uno o más residuos correspondientes a los residuos D403, D406, R412, R427, E431, E432, R458, D461, R467, R490, R505, R513, E522, R538, E548, R551, R576, K590, Q592 y L597 de la SEQ ID NO: 1, o (iv) una combinación de cualquiera de (i)-(iii).	Dominio funcional III de PE (exotoxina de pseudomonas)= residuo 395-613 de la SEQ ID NO: 1, que comprende opcionalmente (i) sustituciones en uno o más residuos correspondientes a las posiciones 690-613 de la SEQ ID NO: 1, (ii) una sustitución de glicina, valina, leucina o isoleucina por arginina en la posición 490 de la SEQ ID NO: 1, o (iv) una combinación de (i) a (iii) (Pág. 4, Párr. [0009])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la reivindicación 15 porque divulga, proteínas fusión (Pág. 34, Párr. [0114]) que comprenden una exotoxina A de *Pseudomonas* mutada (PE), dichas proteínas fusión se representan por la fórmula: R^1_n -FCS- R^2_n - R^3_n -PE donde n es igual a 0 o 1 , FCS es una secuencia de corte de furina que comprende la SEQ ID NO: 10, R^1_n equivale a un conector de 1 a 10 residuos de aminoácidos y PE es el dominio funcional III de la exotoxina de *Pseudomonas* que corresponde a los residuos 395-613 de la SEQ ID NO: 1, el cual puede comprender opcionalmente (i) sustituciones en uno o más residuos correspondientes a las posiciones 690-613 de la SEQ ID NO: 1, (ii) una sustitución de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79515
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

glicina, valina, leucina o isoleucina por arginina en la posición 490 de la SEQ ID NO: 1, o (iv) una combinación de (i) a (iii) (Págs. 3 y 4, Párr. [0009]).

Por otra parte las SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 10 (Págs. 3 y 4, Párr. [0009]) del documento D1 presentan una identidad del 100% con las respectivas SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 17 de la solicitud como se evidencia en los alineamientos NO: 3 y 4.

Alineamiento NO: 3 (PE)

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_1	AAEAFDLWNECAKACVLDLKDGVRRSSRMSVDPADTNGQGVLYHSMVLEGGNDALKLAI	60
WO_2009_032954_1	AAEAFDLWNECAKACVLDLKDGVRRSSRMSVDPADTNGQGVLYHSMVLEGGNDALKLAI	60

SEQ_ID_NO_1	DNALSITSDGLTIRLEGGVEPNKPVRSYTRQARGSWSLNWLVPIGHEKPSNIKVFIHEL	120
WO_2009_032954_1	DNALSITSDGLTIRLEGGVEPNKPVRSYTRQARGSWSLNWLVPIGHEKPSNIKVFIHEL	120

SEQ_ID_NO_1	NAGNQLSHMSPIYTIEMGDELLAKLARDATFFVRAHESNEMQPTLAISHAGVSVVMAQTQ	180
WO_2009_032954_1	NAGNQLSHMSPIYTIEMGDELLAKLARDATFFVRAHESNEMQPTLAISHAGVSVVMAQTQ	180

SEQ_ID_NO_1	PRREKRWSEWASGKVLCLLDPLDGVYNYLAQQRCLDDTWEGKIYRVLAGNPAKHDLDIK	240
WO_2009_032954_1	PRREKRWSEWASGKVLCLLDPLDGVYNYLAQQRCLDDTWEGKIYRVLAGNPAKHDLDIK	240

SEQ_ID_NO_1	PTVISHRLHFPEGGSAAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLA	300
WO_2009_032954_1	PTVISHRLHFPEGGSAAALTAHQACHLPLETFTRHRQPRGWEQLEQCGYPVQRLVALYLA	300

SEQ_ID_NO_1	ARLSWNQVDQVIRNALASPGSGGDLGEAIREQPEQARLALTAAAESERFVRQGTGNDEA	360
WO_2009_032954_1	ARLSWNQVDQVIRNALASPGSGGDLGEAIREQPEQARLALTAAAESERFVRQGTGNDEA	360

SEQ_ID_NO_1	GAANADVSLTCPVAAGECAGPADSGDALLERNYPTGAEFLGDGGDVSFSTRGTQNWTV	420
WO_2009_032954_1	GAANADVSLTCPVAAGECAGPADSGDALLERNYPTGAEFLGDGGDVSFSTRGTQNWTV	420

SEQ_ID_NO_1	RLLQAHRLQLEERGYVFGYHGTFLAAQSIIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGDPALAYG	480
WO_2009_032954_1	RLLQAHRLQLEERGYVFGYHGTFLAAQSIIVFGGVRARSQDLDAIWRGFYIAGDPALAYG	480

SEQ_ID_NO_1	YAQDQEPDARGRIRNGALLRVYVPRSSLPGFYRTSLTAAPEAAAGEVERLIGHPLPLRLD	540
WO_2009_032954_1	YAQDQEPDARGRIRNGALLRVYVPRSSLPGFYRTSLTAAPEAAAGEVERLIGHPLPLRLD	540

SEQ_ID_NO_1	AITGPEEEGGRLETILGWPLAERTVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDY	600
WO_2009_032954_1	AITGPEEEGGRLETILGWPLAERTVVIPSAIPTDPRNVGGDLDPSSIPDKEQAISALPDY	600

SEQ_ID_NO_1	ASQPGKPPREDLK	613
WO_2009_032954_1	ASQPGKPPREDLK	613

Alineamiento NO: 4 (FCS)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_17	RHRQPRGWEQL	11
WO_2009_032954_10	RHRQPRGWEQL	11

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15 y la proteína de fusión divulgada en el documento D1 consiste en que la proteína de la solicitud comprende una región enlazadora FL que consiste de 3 a 8 residuos de aminoácidos continuos seleccionados de manera independiente de glicina y serina.

El efecto que logra el incluir una fracción enlazadora con dichos residuos es que permite la obtención de una molécula que posee citotoxicidad incrementada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la proteína fusión conocida en D1 para obtener mayor citotoxicidad.

Sin embargo, una secuencia R_n^2 de 1 a 10 residuos de aminoácidos de la formula para la proteína fusión R_n^1 -FCS- R_n^2 - R_n^3 -PE (Pág. 3, Párr. [0009]) que funciona como un enlazador o conector entre la secuencia de corte de furina y el dominio III de PE, ya ha sido divulgada previamente en el documento D1, que enseña además, supresiones del dominio II sin la eliminación de la secuencia de corte para furina en la exotoxina A de *Pseudomonas* junto con varios mecanismos para incrementar la citotoxicidad de la exotoxina A de *Pseudomonas* (PE) mediante la alteración del dominio III de la secuencia natural (Pág. 9, Párr. [0020-22] y Pág. 12, Párr. [0029]).

En consecuencia la persona del oficio normalmente versada en la materia interesada en obtener proteínas fusión alternativas que comprenden el dominio III de la exotoxina A de *Pseudomonas* optimizaría la secuencia conectora divulgada en el documento D1, incluyendo residuos de glicina y serina, los cuales por su pequeño tamaño son conocidos en el estado de la técnica como facilitadores o flexibilizadores de interacciones entre dominios en moléculas fusionadas³ y llegaría de esta manera al objeto de la reivindicación 15 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Es oportuno aclarar que contrario a lo afirmado por el solicitante la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 sugieren la molécula química como se reclama en el capítulo reivindicatorio, ya que como se explicó en detalle en el análisis de nivel inventivo, el documento D1 enseña una molécula química que comprende: (a) un ligando que se une específicamente a un antígeno o receptor de una superficie celular (Pág. 57, Rev. 8) donde dicho ligando es un anticuerpo (Pág. 58, Rev. 15) "SS1" que se une a mesotelina (Pág. 51, Ej. 7, Tab. 4), fusionado a una exotoxina A mutada de *Pseudomonas* (PE) que comprende la

3 En línea: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726540/pdf/nihms-411484.pdf>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

siguiente formula: R^1_n -FCS- R^2_n - R^3_n -PE donde: $n=0$ o 1 , R^1_n de 1 a 10 residuos de aminoácidos, FCS secuencia de corte de furina, R^2_n de 1 a 10 residuos de aminoácidos y el dominio funcional III de PE (exotoxina de *Pseudomonas*) = residuo 395-613 de la SEQ ID NO: 1, que comprende opcionalmente substituciones (Pág. 57, Rev. 8). En tanto que el documento D2 divulga un anticuerpo que se une específicamente a mesotelina que comprende una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 2 y una región variable de cadena liviana SEQ ID NO: 4 (Pág. 31, Rev. 1), las cuales como se mencionó en dicho análisis presentan una identidad del 100% con las SEQ ID NO: 1 y 17 de la solicitud (ver alineamientos 1 y 2), por tal razón como se concluyó previamente resulta evidente para la persona del oficio normalmente versada en la materia la inclusión del anticuerpo VH SEQ ID NO: 3 y VL SEQ ID NO: 4 en la molécula quimérica divulgada en el documento D1 y llegar de esta forma al objeto reclamado en la solicitud, por lo cual se reitera que la solicitud carece de nivel inventivo.

En relación al argumento de la solicitante según el cual D1 no enseña ni sugiere un tipo específico de enlazador que una FCS y el dominio funcional III de la exotoxina de *Pseudomonas* (PE) que pueda incrementar la citotoxicidad de PE como sucede con las moléculas reivindicadas en la solicitud, se aclara que si bien el documento D1 no hace referencia a un incremento en la toxicidad, si hace mención a como las nuevas formas de PE allí divulgadas retienen una excelente capacidad citotóxica específica con una baja toxicidad no específica que permite una aplicación *in vivo* con dosis incrementadas (Pág. 9, Párr. [0020]), por lo cual se considera que la molécula reclamada no es inventiva ya que su estructura es anticipada por la combinación de las anterioridades D1 y D2 y no hay evidencia de avances o ventajas asociadas a las modificaciones realizadas con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica.

En referencia al argumento de la solicitante según el cual, a pesar de que el sitio Protein domains/linker menciona enlazadores que a menudo se componen de residuos flexibles como glicina y serina permitiendo que los dominios sean capaces moverse libremente el uno con respecto al otro, de ninguna manera da indicios de que dichos enlazadores sean conocidos por su capacidad de optimizar la actividad intrínseca de moléculas fusionadas, se aclara que dicho sitio web no ha sido referenciado en esta resolución, no obstante en su lugar se ha citado un artículo que menciona explícitamente como los residuos de aminoácidos preferidos en los enlazadores comprenden serina y glicina³, razón por la cual teniendo en cuenta que la definición de enlazador en el contexto de las proteínas de fusión es una molécula pequeña que une dominios o moléculas proteicas completas independientes permitiéndoles flexibilidad de movimiento y por ende facilitando u optimizando su función modular³, es evidente que si las serinas y glicinas son conocidas por su utilidad como enlazadores, su empleo con dicha función en una proteína de fusión sería obvia y por ende no puede ser considerada como una característica que le confiera nivel inventivo a la molécula reclamada.

En consecuencia, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79515

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-274153

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención titulada “INMUNOTOXINA RECOMBINANTE DIRIGIDA A LA MESOTELINA”, que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución la sociedad The Government of the United States of America as Represented by the Secretary of the Department of Health and Human Services, 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 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez
Revisó: Diego Armando Galvis Sanchez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez