

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

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 08 de abril de 2014, con el Radicado N°14-75370-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Genzyme Corporation, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPO ANTI-ALFA BETA TCR” que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2012/003819 del 12 de septiembre de 2012.

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° 693 del 28 de abril de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

CUARTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 21 de octubre 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. 7423, notificado el 07 de julio de 2015, para que se pronunciara sobre las objeciones

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

efectuadas a la solicitud en cuanto a falta de claridad de la descripción, falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, falta de unidad de invención, carencia de nivel inventivo, materia no patentable por considerarse aislamientos de material tal cual como se encuentra en la naturaleza y usos, de acuerdo con las exigencias de los artículos 14, 15, 18, 25 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:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de generar agentes inmunosupresores, no activadores de los linfocitos T óptimos, adecuados para la dosificación repetida en sujetos humanos, útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y en terapia de trasplante de órganos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo anti- $\alpha\beta$ TCR humanizado, derivado del anticuerpo monoclonal BMA031 de murino, útil en terapia inmunosupresora.

Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitante argumenta que las reivindicaciones modificadas requieren la función unificadora de proporcionar un anticuerpo humanizado monoclonal específico para la $\alpha\beta$ TCR humana/complejo CD3 que tiene en común una cadena ligera de la región variable según la SEQ ID NO: 14, y una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 7, 12, 13, 15 y 16. Sin embargo este Despacho se permite aclarar que la objeción por unidad de invención se mantiene, porque la invención se refiere a 2 grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes, como se puede observar en el siguiente análisis de las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas reclamadas por la solicitante, no guarda una estructura común entre todos los anticuerpos reclamados.

Secuencias de aminoácidos correspondientes a la región variable de cadena pesada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: US20150099861A1_12	100.00	98.33	88.33	77.50	78.33
2: US20150099861A1_13	98.33	100.00	88.33	77.50	78.33
3: US20150099861A1_7	88.33	88.33	100.00	82.50	81.67
4: US20150099861A1_15	77.50	77.50	82.50	100.00	99.17
5: US20150099861A1_16	78.33	78.33	81.67	99.17	100.00

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características técnicas esenciales:

- Grupo inventivo I. Anticuerpo monoclonal humanizado específico del complejo $\alpha\beta$ TCR/CD3 humano que comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 7, 12 y 13; y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14.
- Grupo inventivo II. Anticuerpo monoclonal humanizado específico del complejo $\alpha\beta$ TCR/CD3 humano que comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 15 y 16; y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de septiembre 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	EP0403156	"Improved monoclonal antibodies against the human alpha/beta T – cell receptor, their production and use"	19/Diciembre/1990
D2	WO2010027797	"T-cell receptor antibodies and methods of use thereof"	11/Marzo/2010

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

El documento D1¹ divulga anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra un epítopo en la región constante del receptor de células – T (TCR) alfa/beta, métodos de producción de los mismos y su utilidad en terapias inmunosupresoras relacionadas con el trasplante de órganos y médula ósea, además de emplearse en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (Pág. 2, párr. [0001]).

El documento D2² divulga anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se unen específicamente al receptor de antígeno de células T (TCR) y su utilización en la inmunomodulación. El anticuerpo se une específicamente a la región constante de la cadena α del TCR, o de otra manera se une específicamente a la cadena α independientemente de su origen clonal TCR (Pág. 1, párr. [0001]).

6.3. Nivel Inventivo.

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, el anticuerpo monoclonal humanizado reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Un anticuerpo monoclonal humanizado específico para el complejo $\alpha\beta$ TCR/CD3 humano que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste de las secuencias expuestas en las SEQ ID NO: 7, 12, 13, 15 y 16 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencia de aminoácidos seleccionados de las secuencias expuestas en la SEQ ID NO: 14”* (Ver página 7 del radicado N°14-075370-00005-0000).

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
----------------------------	----	----

- 1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0403156A1&KC=A1&FT=D>
- 2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010027797A1&KC=A1&FT=D>
- 3 Kindt T. et al., 2007. Kuby Immunology, Sixth Edition, 574 Pág.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

Anticuerpo monoclonal humanizado específico para $\alpha\beta$ TCR/CD3 humano.	Anticuerpo monoclonal mAb con especificidad por la cadena alfa/beta del complejo receptor TCR/CD3 (Pág. 3, Párr. [0004]).	Anticuerpo o fragmento de unión antígeno con especificidad por la cadenas alfa/beta del complejo receptor TCR/CD3 (Pág. 7, Párr. [0018]).
Comprende una región variable de cadena pesada según las SEQ ID NO: 7, 12, 13, 15 y 16	Comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada la cual comprende una región variable (Pág. 30, Rv. 3).	Comprende un dominio de cadena pesada VH según las SEQ ID NO: 2 – 6 (Pág. 127, Rv. 1).
Comprende una región variable de cadena ligera según la SEQ ID NO: 14	Comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera la cual comprende una región variable (Pág. 30, Rv. 3).	Comprende un dominio de cadena pesada VL según las SEQ ID NO: 8 – 12 (Pág. 127, Rv. 2).

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 monoclonal mAb secretado por la línea celular del hibridoma denominado BMA031, obtenido mediante inmunización de ratones con sangre periférica humana para la generación de linfocitos T. Dicho anticuerpo mAb es un anticuerpo monoclonal murino del isotopo de IgG2b con una especificidad por la cadena alfa/beta del complejo receptor TCR/CD3 (Pág. 3, Párr. [0004]).

En cuanto al documento D2 divulga un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento de unión al antígeno del mismo, el cual específicamente se une al receptor de células T (TCR). Dichos anticuerpos son útiles para la inmunomodulación, como por ejemplo en terapias inmunosupresoras en trasplantes de órganos, y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (Pág. 7, párr. [0016]).

Adicionalmente el documento D2 divulga la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 6, correspondiente a la región variable de cadena pesada para el anticuerpo anti – TCR, la cual presenta un 96% de identidad respecto a la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 15 reclamada por la solicitante, como se evidencia en el siguiente alineamiento:

Query: SEQ ID NO: 6
Sbjct: SEQ ID NO: 15

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

unnamed protein product
Sequence ID: lcl|Query_30503 Length: 120 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 120 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
238 bits(608)	1e-86	Compositional matrix adjust.	115/120(96%)	117/120(97%)	0/120(0%)
Query 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFTSYVMHWVRQAPGQGLEWIGYINPYNDVTKY				60
Sbjct 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFTSYVMHW+QAPGQGLEWIGYINPYNDVTKY				60
Query 61	NEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVHYCARGSYDYDGFVYNGQGLTVTVSS				120
Sbjct 61	NEKFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGSYDYDGFVYNGQGLTVTVSS				120

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo monoclonal murino con especificidad por la cadena alfa/beta del complejo receptor TCR/CD3 divulgado en el documento D1, consiste en que la solicitud reclama un anticuerpo monoclonal humanizado.

El efecto que logra el incluir el anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad por la cadena alfa/beta del complejo receptor TCR/CD3, es incrementar la unión al complejo $\alpha\beta$ TCR generando una mejora en la potencia para suprimir la respuesta inmunitaria relacionada con la activación de linfocitos T.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad por la cadena alfa/beta del complejo receptor TCR/CD3”.

Sin embargo, el documento D2 ya divulgaba el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados anti – TCR (Pág. 45 – 49, párr.[00119] – [00127]), a partir de la sustitución de una o mas regiones determinantes de complementariedad CDRs de un anticuerpo humano, por los CDRs de un anticuerpo monoclonal donante, tal como el anticuerpo monoclonal murino denominado BMA031 (Pág. 45, párr.[00119]), en donde el anticuerpo humanizado es capaz de unirse al mismo epítopo del anticuerpo BMA031(Pág. 45, párr.[00119]). El anticuerpo humanizado anti – TCR comprende una región Fc derivada de una inmunoglobulina que carece o presenta una función efectora reducida, actuando como un agente inmunosupresor no activador de linfocitos T (Pág. 5, párr. [0013]), siendo útil en el tratamiento de enfermedades o desordenes autoinmunes generados por ejemplo en el trasplante de órganos (Pág. 127 – 128, Rv. 1 – 16).

Adicionalmente el documento D1 divulga las regiones determinantes de complementariedad CDRs características del anticuerpo monoclonal murino

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

BMA031 (ver alineamientos), que la solicitante transfiere a una estructura humana para el desarrollo de las dos series de anticuerpos humanizados HEBE1 y GL1BM.

Query: SEQ ID NO: 7 de la solicitud

Sbjct: CDRs anticuerpo murino BMA031 para la región variable de cadena pesada divulgados en D1 (Pág. 27, Tabla 7A)

```
Query 31 SYVMHWVKQAPGKLEWIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLSRDNSKNTLYLQMNSLRAED 90
          SYVMHW          INPYNDVTKYNEKFKG
Sbjct 1  SYVMHW-----INPYNDVTKYNEKFKG----- 22

Query 91 TAVHYCARGSYDYDGFVYW 110
          GSYDYDGFVYW
Sbjct 23 -----GSYDYDGFVYW 34
```

Query: SEQ ID NO: 14 de la solicitud

Sbjct: CDRs anticuerpo murino BMA031 para la región variable de cadena ligera divulgados en D1(Pág. 28, Tabla 7B)

```
Query 24 SATSSVSVMHWYQKPGQAPRRLLYDTSKSLASGVPARFSGSGTSYTLTISLLEPEDFA 83
          SATSSVSVMHW          YDTSKSLASGV
Sbjct 1  SATSSVSVMHW-----YDTSKSLASGV----- 21

Query 84 VYYCQWSSNPLTF 97
          QWSSNPLTF
Sbjct 22 ----QWSSNPLTF 31
```

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las sugerencias para el desarrollo de anticuerpos humanizados anti – TCR a partir de los CDRs del anticuerpo monoclonal murino BMA031 divulgadas en el documento D2, y las enseñanzas para la conservación de los CDRs de BMA031 para mejorar la afinidad al antígeno $\alpha\beta$ TCR divulgado en el documento D1 para el llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

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

Las reivindicaciones dependientes 2 – 6 no mencionan alguna característica que haga inventivo al anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad por la cadena alfa/beta del complejo receptor alfabeta TCR/CD3 de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En respuesta al argumento de la solicitante según el cual las nuevas reivindicaciones se refieren a anticuerpos que presentan regiones variables específicas que no se enseñan ni sugieren en D1 o D2, solos o en combinación, este Despacho se permite aclarar que contrario a lo afirmado por la solicitante el documento D1 divulga en su totalidad las seis regiones determinantes de complementariedad CDRs

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

de los dominios variables de la cadena ligera y pesada, reclamadas por la solicitante (Pág. 27 y 28, Tablas 7A y 7B), las cuales hacen parte del anticuerpo monoclonal murino BMA031, y como la solicitante debería saber conforman la región hipervariable de dichas cadenas de aminoácidos, siendo las responsables de la especificidad y afinidad al sitio de unión al antígeno, en este caso al complejo alfabeta TCR/CD3. Adicionalmente solo se presenten diferencias estructurales en las regiones constantes marco FR, las cuales exclusivamente cumplen con funciones de soporte estructural al parátopo³.

En referencia al argumento de la solicitante según el cual los anticuerpos monoclonales humanizados presentan buenas propiedades de unión sin activar las células T tras la unión, en comparación con el anticuerpo monoclonal murino BMA031, resultado de la humanización del mismo, este Despacho se permite reiterar que el documento D2 ya sugería y motivaba a una persona normalmente versada en la materia a humanizar el anticuerpo monoclonal murino BMA031 con especificidad por la cadena alfa/beta del complejo receptor TCR/CD3 (Pág. 45, párr. [00119]), a partir de la sustitución de una o mas regiones determinantes de complementariedad CDRs de un anticuerpo humano, por los CDRs de dicho anticuerpo monoclonal donante, en donde el anticuerpo humanizado es capaz de unirse al mismo epítipo del anticuerpo BMA031(Pág. 45, párr. [00119]). Cabe resaltar que el documento D1 también sugería la humanización del anticuerpo BMA031, a través de técnicas de ADN recombinante ampliamente reconocidas en el estado del arte, que comprenden el intercambio de las regiones marco FR en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras, y el intercambio de una región constante murina, por una región constante humana en un anticuerpo monoclonal (Pág. 3, Párr. [0005]). Adicionalmente, el documento D2 afirma que los anticuerpos anti – TCR desarrollados pueden inhibir la activación de células T *in vivo* en mamíferos incluyendo seres humanos, mediante la formación de complejos formados entre los anticuerpos anti – TCR específicos y el receptor TCR de la superficie celular, agotando las células T indeseadas asociadas con leucemia o linfomas (Pág. 10, Párr. [0024]). También se indica que para evitar la reticulación de Fc_(gamma), la cual puede estar implicado en la activación de linfocitos T, la región Fc de los anticuerpos anti – TCR es modificada a través de la generación de inmunoglobulinas aglicosiladas que comprenden la mutación en la región Fc N297Q (Pág. 11 - 12, párr. [0025] – [0026]); por lo cual el efecto técnico asociado reclamado por la solicitante no es inesperado ni sorprendente a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y por lo tanto se considera que el objeto de la solicitud no presenta altura inventiva.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98707

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-075370

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,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "ANTICUERPO ANTI-ALFA BETA TCR".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Genzyme Corporation, advirtiéndole(s) 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 18 Dic 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, info@castellanosyco.co

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez