

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:89751

Por la cual se deniega una patente de invención a una solicitud divisional

Rad. PCT/15-061429

EI 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 17 de marzo de 2015, la sociedad BAYER HEALTHCARE LLC., presentó la división de solicitud radicada bajo el N° 15-061429-00000-0000, en relación con la solicitud inicial N° 12-149294-00012-0000, la cual corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/026766 del 01 de marzo de 2011.

SEGUNDO: Que de acuerdo con lo previsto en el artículo 36 de la Decisión 486 es posible dividir la solicitud en cualquier momento del trámite siempre y cuando no implique una ampliación de la divulgación comprendida en la solicitud inicial.

TERCERO: Que la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud 12-149294, la cual fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 662 el 15 de febrero de 2013, sin que se hubiera presentado oposición por parte de terceros.

CUARTO: Que la materia contenida en el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional N° 15-061429-00000-0000, corresponde a aquella presentada en los capítulos reivindicatorios de la solicitud parental con radicados bajo los números 12-149294-00000-0000 y 12-149294-00007-0000, como se enseña a continuación:

CAPITULO REIVINDICATORIO DIVISIONAL No. 15-061429-00000-0000	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL No. 12-149294-00000-0000	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL (Modificado) No. 12-149294-00007
Reiv. 1. Un anticuerpo monoclonal humano IgG aislado que se une específicamente al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende: a). Una cadena pesada humana que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3 que comprende: -una región CDR1 con una secuencia que comprende la sustitución N32D; -una región CDR2 con una secuencia que comprende la sustitución D62R; -una región CDR3 con una secuencia que comprende la	Reiv. 43. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende a) una cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 3, en la que dicha secuencia comprende una o más modificaciones de aminoácidos, y b) una cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 4 en la que dicha secuencia comprende una o más modificaciones de aminoácidos. Reiv. 46. El anticuerpo de la reivindicación 43, en el que la cadena pesada comprende	Reiv. 9. Un anticuerpo monoclonal humano isotipo IgG aislado que se une al dominio Kunitz 2 del inhibidor de la vía del factor tisular humano (TFPI), CARACTERIZADO ORQUE el anticuerpo comprende: (a) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N° 3, en la que dicha secuencia de aminoácidos de la cadena pesada comprende una o más modificaciones de aminoácidos en la SEC ID No. 3 que aumentan la afinidad del anticuerpo por TFPI; y (b) una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:89751

Por la cual se deniega una patente de invención a una solicitud divisional

Rad. PCT/15-061429

CAPITULO REIVINDICATORIO DIVISIONAL No. 15-061429-00000-0000	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL No. 12-149294-00000-0000	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL (Modificado) No. 12-149294-00007
sustitución Y112D b). Una cadena ligera humana que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO. 4 que comprende: -una región CDR1 con una secuencia que comprende las sustituciones S32R y N35I; -una región CDR2 con una secuencia KGSNRAS; -una región CDR3 con una secuencia QQYDSYPLT. Reiv. 2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la sustitución K55Y en la SEQ ID NO: 3 Reiv. 3. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la sustitución Q1E en la SEQ ID NO: 3. Reiv. 4. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cadena pesada humana comprende la secuencia SEQ ID NO: 25 y la cadena ligera humana comprende la secuencia SEQ ID NO: 33. Reiv. 5. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las sustituciones N32D, G44S, K55Y, D62R y Y112D en la SEQ ID NO: 3. Reiv. 6. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las sustituciones Q1E, N32D, G44S, K55Y, D62R y Y112D en la SEQ ID NO: 3. Reiv. 7. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cadena pesada humana comprende la	dos o más sustituciones. Reiv. 47. El anticuerpo de la reivindicación 46 en el que las sustituciones se seleccionan de los siguientes grupos: (...) m) N32D+D62R+Y112D; (...) o) N32D+G44S+D62R+Y112D; (...) s) N32D+K55Y+D62R+Y112D; (...) u) Q1E+N32D+D62R+Y112D; v) Q1E+N32D+G44S+K55Y+D62R+Y112D; w) N32D+G44S+K55Y+D62R+Y112D. Reiv. 50. El anticuerpo de la reivindicación 43 en la que la cadena ligera comprende dos o más sustituciones. Reiv. 51. El anticuerpo de la reivindicación 50 en el que las sustituciones se seleccionan de los siguientes grupos: (...) Eee) S32R+N35I. Reiv. 86. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO. 5 – 11, 19 - 26. Reiv. 87. Un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende	cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID No. 4, en el que dicha secuencia de aminoácidos de la cadena ligera comprende una o más modificaciones de aminoácidos en la SEC ID N° 4 que aumentan la afinidad del anticuerpo por TFPI. Reiv. 12. El anticuerpo monoclonal aislado de la Reivindicación 9, caracterizado porque la cadena pesada comprende dos o más sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en Q1E, N32D, N32E, S33G, S37N, G44S, I53T, K55Y, S57K, S57R, K58M, N61G, N61T, D62I, D62R, D62Q, D62L, D62S, D62V, D62N, D62K, H103D, H103G, H107M, G109A y Y112D y combinaciones de las mismas. Reiv. 13. El anticuerpo monoclonal aislado de la Reivindicación 9, caracterizado porque la cadena ligera comprende dos o más sustituciones seleccionadas del grupo que consiste en M4I, M4L, V30L, F31I, F31M, F31Y, F31H, S32L, S32R, S32Y, D33F, D33R, N35I, N35L, N35T, N35V, T36N, Y37F, N39D, L42Q, K44R, Q50R, L51R, Y54F, K55L, G56D, G56A, G56V, S57Y, A60D, S61C, D97M, D97T y S98H y combinaciones de las mismas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:89751

Por la cual se deniega una patente de invención a una solicitud divisional

Rad. PCT/15-061429

CAPITULO REIVINDICATORIO DIVISIONAL No. 15-061429-00000-0000	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL No. 12-149294-00000-0000	CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD PARENTAL (Modificado) No. 12-149294-00007
secuencia SEQ ID NO: 26 y la cadena ligera comprende la secuencia SEQ ID NO: 34.	una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO. 12 – 18, 27 – 34.	
Reiv. 8. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.	Reiv. 76. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 72 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.	Reiv. 30. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo monoclonal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

QUINTO: Que la materia contenida en el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional N° 15-061429-00000-0000, corresponde a aquella presentada en los capítulos reivindicatorios de la solicitud parental con radicados bajo los números 12-149294-00000-0000 y 12-149294-00007-0000, la cual ya había sido evaluada en:

- El capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el N° 12-149294-00000-0000, mediante examen de fondo comunicado a través del Oficio No. 6657, en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, notificado por fijación en lista el 03 de junio de 2014.
- El capítulo reivindicatorio de la solicitud parental radicado bajo el N° 12-149294-00007-0000, decidido mediante Resolución No. 2758 del 30 de enero de 2015.

En el primer caso, la sociedad BAYER HEALTHCARE LLC., mediante escrito radicado bajo el 12-149294-00007-0000 el 09 de octubre de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó aclaraciones, sin atender a las observaciones efectuadas en el examen de fondo, Oficio No. 6657.

SEXTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SÉPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 8, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:89751

Por la cual se deniega una patente de invención a una solicitud divisional

Rad. PCT/15-061429

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles en el tratamiento de la hemofilia y enfermedades asociadas a desordenes de la coagulación. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo monoclonal humano IgG aislado que se une específicamente al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende:

a). Una cadena pesada humana que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3 que comprende:

- una región CDR1 con una secuencia que comprende la sustitución N32D;
- una región CDR2 con una secuencia que comprende la sustitución D62R;
- una región CDR3 con una secuencia que comprende la sustitución Y112D

b). Una cadena ligera humana que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO. 4 que comprende:

- una región CDR1 con una secuencia que comprende las sustituciones S32R y N35I;
- una región CDR2 con una secuencia KGSNRAS;
- una región CDR3 con una secuencia QQYDSYPLT.

7.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de marzo de 2010, 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 encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2010017196	"Monoclonal antibodies against tissue factor pathway inhibitor (TFPI)"	11/Febrero/2010
D2	J. Mol. Biol. (1995) 254, 392–403	"CDR Walking Mutagenesis for the Affinity Maturation of a Potent Human Anti-HIV-1 Antibody into the Picomolar Range"	10/Abril/1995

El documento D1¹ divulga anticuerpos monoclonales aislados que se unen al inhibidor de la ruta de factor tisular humano (TFPI) y las moléculas de ácido nucleico que los codifican. (Párr. [0002]).

¹ <http://www.google.com/patents/WO2010017196A3>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:89751

Por la cual se deniega una patente de invención a una solicitud divisional

Rad. PCT/15-061429

El documento D2² revela un método de optimización para mejorar la afinidad del anticuerpo con el antígeno (Pág. 397).

7.3. 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 reclamado en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“un anticuerpo monoclonal humano IgG aislado que se une específicamente al inhibidor de la vía del factor tisular humano...”* (Fl. 83 del radicado N° 15-061429-00000-0000)

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 documento más cercano del estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo monoclonal humano IgG aislado anti-TFPI	Anticuerpo monoclonal humano IgG aislado anti-TFPI	Anticuerpo (resumen)
<i>Que comprende</i>	<i>Que comprende</i>	
a). Una cadena pesada humana SEQ ID NO: 3 que comprende: –una región CDR1 con una secuencia que comprende la sustitución N32D; -una región CDR2 con una secuencia que comprende la sustitución D62R; -una región CDR3 con una secuencia que comprende la sustitución Y112D	Cadena Pesada SEC ID N°160 (Párr. [0021]). Modificaciones de aminoácido (Párr. [0033])	Cadenas ligera y pesada con modificaciones en los CDRs y regiones adyacentes por medio de método de mutagénesis por saturación en los sitios de unión del anticuerpo -antígeno (resumen)

² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490758>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:89751

Por la cual se deniega una patente de invención a una solicitud divisional

Rad. PCT/15-061429

Características esenciales	D1	D2
b). Una cadena ligera humana SEQ ID NO. 4 que comprende: -una región CDR1 con una secuencia que comprende las sustituciones S32R y N35I; -una región CDR2 con una secuencia KGSNRAS; -una región CDR3 con una secuencia QQYDSYPLT.	Cadena Ligera SEC ID N°158 (Párr. [0021]). Modificaciones de aminoácido (Párr. [0033])	

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 anti-TFPI cuyas cadenas ligera y pesada son 100% idénticas a las reclamadas en la presente solicitud:

```
CLUSTAL O(1.2.1) multiple sequence alignment

Sec.      QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLCAISGDSVSSNSAAWSWIRQSPGRGLEWLGIIYKRSKWY
WO2010017196 QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLCAISGDSVSSNSAAWSWIRQSPGRGLEWLGIIYKRSKWY
*****

Sec.      NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARWHSDDKHGFDYWGQGTILVT
WO2010017196 NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARWHSDDKHGFDYWGQGTILVT
*****

Sec.      VSS
WO2010017196 VSS
***
```

Figura 1. Alineamiento con Clustal Omega de Secuencia Pesada SEC ID N° 3 de la solicitud y SEC ID N° 160 del documento D1. Cobertura del 100%.

```
CLUSTAL O(1.2.1) multiple sequence alignment

Sec.      DIVMTQSPLSLFVTPGEPASISCRSSQSLVFSFGNTYLNWYLOKPGQSPQLLIYKGSNRA
WO2010017196 DIVMTQSPLSLFVTPGEPASISCRSSQSLVFSFGNTYLNWYLOKPGQSPQLLIYKGSNRA
*****

Sec.      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCCQQYDSYPLTFGGGTKVEIKRT
WO2010017196 SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCCQQYDSYPLTFGGGTKVEIKRT
*****
```

Figura 2. Alineamiento con Clustal Omega de Secuencia ligera SEC ID N° 4 de la solicitud y secuencia ligera SEC ID N° 158 del documento D1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:89751

Por la cual se deniega una patente de invención a una solicitud divisional

Rad. PCT/15-061429

Además, divulga la realización de sustituciones de residuos de aminoácidos por mutagénesis al azar o sitio específica, en las regiones constantes o variables del anticuerpo (Párr. [0028]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el anticuerpo del documento D1 consiste en que la reivindicación 1 reclama las sustituciones N32D+D62R+Y112D en la cadena pesada y en las sustituciones S32R+N35I en la cadena ligera; sustituciones que se encuentran en los CDRs del anticuerpo.

El efecto que logra el incluir dichas sustituciones, es que la afinidad por el antígeno es aumentada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar anticuerpos alternativos con mayor afinidad por el TFPI”.

Sin embargo, la realización de modificaciones de aminoácidos cercanos o presentes en los sitios de reconocimiento del antígeno (CDR) con el fin de aumentar la afinidad de un anticuerpo ya se encontraba divulgada en el documento D2, el cual se refiere a un método de mutagénesis por saturación en los sitios de unión del anticuerpo con el antígeno favoreciendo su afinidad (Pág. 398) e incrementándola hasta 420 veces (resumen). Adicionalmente, el documento D1 menciona que las secuencias del anticuerpo divulgado pueden ser empleadas para crear anticuerpos anti-TFPI adicionales por medio de ingeniería recombinante, donde uno o más CDRs de los divulgados pueden ser combinados de manera recombinante con regiones marco humanas conocidas y CDRs (Párr. [0065]). En ese sentido, una persona medianamente versada en la materia interesada en mejorar la afinidad de un anticuerpo anti-TFPI, tendría la suficiente motivación para seleccionar el anticuerpo divulgado en el documento D1 y modificar sitios cercanos a los CDRs y en los CDRs de un anticuerpo inhibidor de la vía del factor tisular, de acuerdo al método revelado en el documento D2. En consecuencia, la solución propuesta con la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

Adicionalmente, se aclara que las mutaciones llevadas a cabo en regiones diferentes a los CDRs son una tarea rutinaria dentro del campo técnico de producción de anticuerpos para reducir la divergencia de la secuencia germinal o para facilitar su producción a gran escala, entre otras³.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 8 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

³ <http://goo.gl/LU7yJc>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:89751

Por la cual se deniega una patente de invención a una solicitud divisional

Rad. PCT/15-061429

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 solicitud divisional relacionada con la creación titulada “ANTICUERPOS MONOCLONALES AISLADOS ISOTIPO IgG QUE SE UNE AL DOMINIO KUNITZ 2 CONTRA EL INHIBIDOR DE LA VIA DEL FACTOR TISULAR (TFPI)”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad BAYER HEALTHCARE LLC., 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 20 Nov 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDÓ DEL CASTILLO

Doctor(a)

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, info@mdelaw.com

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez