

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

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. 84665 del 28 de octubre de 2015 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada “INMUNOGLOBULINAS DE DOMINIO VARIABLE DUAL BIESPECÍFICAS DE IL-1 ALFA Y BETA”, con fundamento en los artículos 18, 25 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que las reivindicaciones 1 y 6 a 36 no son claras, ni concisas, no hay unidad de invención y las reivindicaciones 1 a 36 no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 11 de diciembre de 2015 con el No. 13-154195-00012-000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad ABBVIE, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la sociedad recurrente presenta junto con el escrito del recurso, un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones, y argumenta que este cumple los requisitos de claridad, concisión y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud; presenta unidad de invención y nivel inventivo, toda vez que las inmunoglobulinas de dominio variable dual biespecíficas que se enlaza a IL-1 alfa y beta, y de ninguna manera habrían podido ser obtenidas de manera evidente por una persona del oficio normalmente versada en la materia.

Respecto de las objeciones realizadas por esta Oficina en cuanto a la falta de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la recurrente indica que “(...) *con respecto a las reivindicaciones 6 a 11, 13 a 18 y 20 a 26 actualmente presentadas, (...) fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente recurso. Por tanto, me permito resaltar que las objeciones dirigidas a estas reivindicaciones se superan completamente y que dicho capítulo reivindicatorio modificado consta de una sola reivindicación independiente (nueva reivindicación 1)*”.

Respecto de la afirmación presente en la resolución impugnada en cuanto a que “(...) *no es claro como los dos dominios variables se unen a un enlazador cuando n es 0*”, el solicitante argumenta que en la descripción de la presente solicitud se incluye el significado de un enlazador cuando n es 0 (es decir, cuando el enlazador no está presente), donde se especifica que los enlazadores son polipéptidos que comprenden dos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

o más residuos de aminoácidos que son usados para enlazar uno o más porciones de unión a antígeno, es decir, que cuando n es 0 el primer y segundo dominio variable están directamente enlazados entre sí y remite a las página 129, renglones 20-23.

Por otro lado, respecto a la afirmación presentada en la resolución impugnada en cuanto a que “(...) *Tampoco se especifica la estructura aminoácida del dominio constante de cadena ligera C, y cual inmunoglobulina corresponde a la región Fc.*”, la recurrente argumenta que las secuencias de aminoácidos abarcan un dominio constante de cadena ligera y un dominio Fc en una proteína de enlace DVD-Ig y en la descripción de la solicitud se describen las secuencias de aminoácidos de los dominios constantes de cadena ligera de la IgG humana, kappa y lambda y remite a la Tabla 11 en las páginas 331 y 332. De igual forma, la recurrente afirma que la región Fc se define específicamente en el capítulo descriptivo y remite a la página 44; renglones 15-24 y página 46; renglones 1-16.

Adicionalmente, respecto de la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 19 actualmente presentada (nueva reivindicación 10), la recurrente argumenta que esta cuenta con pleno soporte en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, debido a la eliminación de la reivindicación 20 del anterior capítulo reivindicatorio. Además señala que, en la descripción de la invención, se especifican composiciones farmacéuticas que incorporan una proteína de enlace y un portador farmacéuticamente aceptable y remite a la página 177; renglones 6-8, que incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y anti fúngicos, agentes retardantes de absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente compatibles, también incluye uno o más de agua, solución salina, solución salina amortiguada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como también combinaciones de los mismos; e incluso, que en algunas modalidades se incluye en la composición agente isotónicos como azúcares, polialcoholes (como manitol y sorbitol) o cloruro de sodio y remite a la página 178; renglones 1-10.

Respecto de las objeciones realizadas por esta Oficina en cuanto a la unidad de invención de la materia estudiada, la recurrente destaca que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado fue modificado para dirigirse únicamente al grupo inventivo I definido en la Resolución impugnada.

En lo relacionado con el cumplimiento del requisito de nivel inventivo, la recurrente indica que “(...) *las inmunoglobulinas de dominio variable dual bioespecíficas de IL-1 alfa y beta de la solicitud de patente denegada presenta un inequívoco nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos US20090304693 (D1), US7612181 (D2) y US20090311353 (D3), (...) como se expuso en el numeral 1.1 del presente memorial, las reivindicaciones 2, 6 a 11, 13 a 18 y 20 a 36 actualmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado; razón por la cual, las objeciones de nivel inventivo relacionadas con estas reivindicaciones se superan completamente, (...) las proteínas de*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

enlace reclamadas (...) (que cuentan con novedosas secuencias de aminoácidos al no existir en ninguno de los documentos citados una secuencia 100% idéntica a las secuencias del dominio variable de cadena pesada de SEQ ID Nos: 30 y 32) son fundamentalmente efectivas para unirse y neutralizar la IL-1 beta hasta un punto que no es enseñado o sugerido ni individual ni en combinación por los documentos del arte previo mencionados, (...) las proteínas de enlace IL-1 alfa y beta como se reclaman ahora tienen afinidades de unión y potencias de neutralización para blancos de IL-1 beta de orden picomolar, en comparación de las afinidades de orden nanomolar que se divulgan para las proteínas de unión de los documentos D1, D2 y D3 (...)"

Frente a las enseñanzas de los documentos citados la recurrente señala que "(...) el DVD372 del documento D3 (ver tabla 57 de dicho documento) comprende cadenas pesadas y ligeras en las que los dominios variables externos que se unen a IL-1 beta son de AB066 (SK48-E26 humanizado) y los dominios variables internos que se unen a IL-1 alfa son de AB065. El anticuerpo SK48-E26 humanizado fue usado para generar anticuerpos IL-1 beta humanizados con afinidad madurada (anticuerpos E26.13) que tienen un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es SEQ ID No: 30. Esta secuencia fue posteriormente usada para preparar las proteínas de enlace de dominio variable dual ahora reclamadas (ver Tabla 2 en las págs.132 y 133 del capítulo descriptivo), (...) el documento D3 también divulga una región VH para unión a IL-1 beta como SEQ ID No: 52 (ver tabla 2 de dicho documento). Un alineamiento de dicha secuencia con la secuencias de SEQ ID No: 30 de las nuevas reivindicaciones muestra que hay, entre otras diferencias, cuatro aminoácidos distintos en las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs), y dado que las CDRs son importantes para el reconocimiento del antígeno y la unión al mismo, tales diferencias en el sitio de unión a antígeno evidencian la diferencia existente entre las proteínas de unión del documento D3 con las de la presente solicitud (...), en la CDR-H1, el primer aminoácido es cambiado de S a R (RYDMS en comparación con SYDMS), y en la CDR-H2 el cuarto aminoácido es S en vez de H, el séptimo aminoácido es G en vez de A, y el decimocuarto aminoácido es T en vez de S (YISHGGAGTYYPDSVKG en comparación con YISSGGGGTYYPDTVKG); cambios que no son enseñados o sugeridos en el documento D3 en ninguna parte. Sin embargo, se encontró que estos cuatro cambios son críticos para la función de la proteína de enlace reclamada en la presente solicitud (...) la información de IL-1 alfa e IL-1 beta en el documento D3 y la presente solicitud se pueden complementar con los datos descritos en Lacy S., et al. (2015). Generation and characterization of ABT-981, a dual variable domain immunoglobulin (DVD-605-619) (en donde se caracteriza el anticuerpo E26), los cuales se resumen en la tabla 1 del presente recurso (...)"

Por otra parte, la recurrente señala que "(...) existe un mejoramiento significativo en la afinidad de unión y la potencia de neutralización para IL-1 beta del anticuerpo E26.13 de afinidad madurada con respecto al anticuerpo E26 conocido en el documento D3 (...)"

Finalmente la recurrente argumenta que "(...) las afinidades de unión de los anticuerpos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

usados para fabricar las proteínas de enlace DVD reclamadas son notablemente diferentes a las de las proteínas de unión divulgadas en los documentos D1, D2 y D3, (...) ninguno de los documentos D1, D2 o D3, solos o en combinación, enseñan o sugieren cuales aminoácidos deberían ser mutados con el objeto de obtener las características de unión mejoradas de las proteínas de unión reclamadas. Por tanto, me permito resaltar que una inmunoglobulina de dominio variable dual biespecífica de IL-1 alfa y beta como la reclamada en la presente solicitud no es divulgada ni sugerida en ninguna de las anterioridades citadas, mostrando además propiedades inesperadas e importantes, evidenciando así que dichos documentos no pueden de ninguna manera afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio (...)"

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

En primer lugar, este despacho se permite indicar que acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado con el radicado bajo el No. 13-154195-00012-000, ya que no implica un ampliación de la materia inicialmente presentada y la recurrente ha cancelado la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza, y por otra parte, se ha realizado en los términos que establece el artículo 34 de la Decisión 486.

Respecto al alcance de la materia reivindicada, este despacho encuentra que el nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por diez (10) reivindicaciones y el objeto de la invención corresponde a una proteína, capaz de enlazar a un par de antígenos seleccionados del grupo que consiste en IL-1 alfa e IL-1 beta, que comprende una primera y una segunda cadena de polipéptidos. La primera cadena de polipéptidos comprende un primer segmento VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n-, donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante de cadena pesada, X1 es un enlazador y X2 es una región Fc. La segunda cadena de polipéptidos comprende un segundo segmento VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde VD1 es un primer dominio variables de cadena ligera, VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante de cadena ligera y X1 es un enlazador y X2 no comprende una región Fc y n es 0 ó 1. El dominio variable de cadena pesada y ligera VD1 o el dominio variable de cadena pesada y ligera VD2 forman un dominio de unión al antígeno IL-1 beta y en donde otro de los dominios variables de cadena pesada y ligera VD1 o VD2 forman un dominio de unión a antígeno que se une al antígeno IL-1 alfa y comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID No: 30 y 31 o SEQ ID No: 32 y 33 (Reivindicaciones 1 a 5).

Por su parte, la reivindicación 6 define la secuencia enlazadora, como una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de secuencias SEQ ID No: 1-26 y la reivindicación 7 establece que la proteína de enlace comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos. La reivindicación 8, define la región Fc de la proteína enlazadora como una región Fc de secuencia variante.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

En cuanto a la falta de claridad, concisión y sustento mencionada por esta Oficina en la Resolución impugnada, este Despacho encuentra que de acuerdo a las modificaciones aportadas en el nuevo capítulo reivindicatorio allegado con el recurso de reposición, en el cual se eliminan las reivindicaciones 6 y 7, y se mantiene una única reivindicación independiente (Reivindicación 1), es superada la falta de concisión. Por otro lado, las reivindicaciones 8-11, 13-14, 18, 20-36, afectadas por falta de claridad y las reivindicaciones 15-17, las cuales carecían de sustento, son eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio, de esta forma, las objeciones dirigidas a estas reivindicaciones se dan por superadas.

En cuanto a la afirmación presente en la resolución impugnada “(...) *no es claro como los dos dominios variables se unen a un enlazador cuando n es 0*”, este despacho establece que en la descripción de la solicitud inicial se define que: “(...) *En una modalidad, los primeros y segundos dominios variables se enlazan directamente entre sí usando técnicas de ADN recombinantes. En otra modalidad, dos dominios variables se enlazan vía una secuencia enlazante. (...)*” (ver Pág. 129, renglones 20-24); sin embargo no es claro, ni está debidamente sustentado mediante ejemplos como dos dominios variables se unen a un enlazador cuando n es 0, por lo cual dichas objeciones no se dan por superadas.

De igual forma, en cuanto a la afirmación presente en la resolución impugnada “(...) *Tampoco se especifica la estructura aminoácida del dominio constante de cadena ligera C, y cual inmunoglobulina corresponde a la región Fc*”, este Despacho establece que aunque en la descripción de la solicitud inicial (ver Tabla 11., Pág. 331 y 332), se establece las secuencias del dominio constante de cadena pesada y el dominio constante de cadena ligera para los anticuerpos biespecíficos reivindicados en la presente solicitud de patente de invención, en las reivindicaciones 1 y 8 del nuevo capítulo reivindicatorio, no se especifica la secuencia de aminoácidos a la que corresponde el dominio de cadena ligera C y la región Fc para los anticuerpos reivindicados, por lo cual estas reivindicaciones no son concisas.

En cuanto a la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 19 (nueva reivindicación 10), este Despacho encuentra que la eliminación de la reivindicación 20 del anterior capítulo reivindicatorio, excluye la definición de la composición farmacéutica en términos de un agente terapéutico, con lo cual la reivindicación 10 del nuevo capítulo reivindicatorio, encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud inicial, por cuanto en esta se establece el portador farmacéuticamente aceptable.

Respecto de las secuencias de las regiones o dominios variables de cadena pesada y ligera para los fragmentos que se enlazan a IL-1 alfa y beta (SEQ ID No: 30, 31, 32 y 33), se encontró que corresponden a un concepto común e inventivo del listado de anticuerpos biespecíficos reivindicados en el nuevo capítulo reivindicado, superando la falta de unidad

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

de invención mencionada en la resolución impugnada. Al revisar el listado de secuencias del repositorio patentscope para la publicación internacional WO2012121775 las regiones variables corresponden a las siguientes secuencias:

>SEQ ID No 30

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCSASGFIFS RYDMSWVRQA PGKGLEWVAY
ISHGGAGTYT PDSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMDSLRPED TGVYFCARGG
VTKGYFDVWG QGTPVTVSS

>SEQ ID No 31

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASGNIH NYLTWYQQTP GKAPKLLIYN
AKTLADGVPS RFGSGSGSTD YTFTISLQP EDIATYYCQH FWSIPYTFGQ GTKLQITR

>SEQ ID No 32

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCSASGFIFS RYDMSWVRQA PGKGLEWVAY
ISHGGAGTYT PDSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMDSLRAED TAVYYCARGG
VYKGYFDVWG QGTPVTVSS

>SEQ ID No 33

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASGNIH NYLTWYQQTP GKAPKLLIYN
AKTLADGVPS RFGSGSGSTD YTFTISLQP EDIATYYCQH FWSIPYTFGQ GTKLQITR

Frente al estado de la técnica citado en la Resolución impugnada, específicamente frente al documento D3¹, este despacho se permite señalar que divulga una proteína de enlace capaz de unirse específicamente a la IL-1 alfa e IL-1 beta y que comprende dos cadenas polipeptídicas donde la primera cadena polipeptídica es de la formula VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde VD1 y VD2 son dominios variables de la cadena pesada, C es un dominio constante de cadena pesada, X1 es un conector que no es CH1 y X2 es una región Fc y una segunda cadena polipeptídica de la formula VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n donde VD1 y VD2 son dominios variables de la cadena liviana, C es un dominio constante de la cadena liviana, X1 es un conector no CH1, X2 no comprende una región Fc, donde dicha proteína de dominio variable dual (DVD) tiene cuatro sitios de unión a antígeno (Pág. 3, Párr. [0018]).

Respecto a la novedad de las secuencias de aminoácidos de las proteínas de enlace reclamadas, este Despacho encuentra que al realizar el alineamiento BLAST entre las secuencias de cadena pesada divulgadas en el documento D3 y las secuencias reclamadas en la presente solicitud, se estableció un porcentaje de identidad de 95,8% y cobertura del 100%, entre SEQ ID No. 30 y las secuencias SEQ ID No. 70, 222, 226, 230 y 234 del documento D3 (Fig. 1); y un porcentaje de identidad del 92,44% y cobertura de

¹ <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009311253A1&KC=A1&FT=D>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

100%, entre SEQ ID No. 32 y las secuencias SEQ ID No. 70, 222, 226, 230 y 234 del documento D3 (Fig. 2).

Por lo tanto, este Despacho evidencia cinco sustituciones no conservativas en los residuos 24 (A24S), 31(R31S), 53(H53S), 56(A56G) y 73(S73T) de la secuencia SEQ ID No. 30 de la cadena pesada frente a las secuencias SEQ ID No. 70, 222, 226, 230 y 234 de la cadena pesada de la proteína DVD capaz de unir IL-1 beta del documento D3, y nueve sustituciones no conservativas en los residuos 24 (A24S), 31(R31S), 53(H53S), 56(A56G), 73(S73T), 88(A98P), 92(A102G), 95(Y105F) y 102(Y112T) de la secuencia SEQ ID No. 32 de la cadena pesada frente a las secuencias SEQ ID No. 70, 222, 226, 230 y 234 de la cadena pesada de la proteína DVD capaz de unir IL-1 beta del documento D3. Se evidencia que dichas sustituciones influyen en la afinidad del anticuerpo por cuanto se ubican en los sitios de unión a antígeno del anticuerpo reivindicado E26.13 el cual contiene la SEQ ID No. 30 en el dominio variable de cadena pesada y presenta una afinidad de unión (K_D) por IL-1 humana de 44,5 pM y una potencia de neutralización (IC_{50}) por IL-1 humana de 15,7pM, lo cual es menor frente a proteínas como DVD372 mencionado en el documento D3, que contiene la secuencia SEQ ID No 70 en el dominio variable de cadena pesada, presenta una afinidad de unión (K_D) por IL-1 humana de 242 pM y una potencia de neutralización (IC_{50}) por IL-1 humana de 185 pM.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

CLUSTAL O(1.2.1) multiple sequence alignment

```
WO_2012_121775_30      EVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCSASGFISSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISHGGAGTYY
US_2009_0311253_A1_230 EVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
US_2009_0311253_A1_226 EVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
US_2009_0311253_A1_70  EVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
US_2009_0311253_A1_222 EVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
US_2009_0311253_A1_234 EVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
*****

WO_2012_121775_30      PDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA-
US_2009_0311253_A1_230 PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
US_2009_0311253_A1_226 PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
US_2009_0311253_A1_70  PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
US_2009_0311253_A1_222 PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
US_2009_0311253_A1_234 PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
*****

WO_2012_121775_30      -----
US_2009_0311253_A1_230 STKGPSVFPLAPQVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCTASGFTFSMFGVHVRQAPGKLEWV
US_2009_0311253_A1_226 STKGPSVFPLAPQVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCTASGFTFSMFGVHVRQAPGKLEWV
US_2009_0311253_A1_70  -----
US_2009_0311253_A1_222 STKGP-----QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCTASGFTFSMFGVHVRQAPGKLEWV
US_2009_0311253_A1_234 STKGP-----QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCTASGFTFSMFGVHVRQAPGKLEWV
*****

WO_2012_121775_30      -----
US_2009_0311253_A1_230 AAVSYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRLSDTAVYYCARGRPKVVIPAP
US_2009_0311253_A1_226 AAVSYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRLSDTAVYYCARGRPKVVIPAP
US_2009_0311253_A1_70  -----
US_2009_0311253_A1_222 AAVSYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRLSDTAVYYCARGRPKVVIPAP
US_2009_0311253_A1_234 AAVSYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRLSDTAVYYCARGRPKVVIPAP
*****

WO_2012_121775_30      -----
US_2009_0311253_A1_230 LAHWGQGTLVTFSS
US_2009_0311253_A1_226 LAHWGQGTLVTFSS
US_2009_0311253_A1_70  -----
US_2009_0311253_A1_222 LAHWGQGTLVTFSS
US_2009_0311253_A1_234 LAHWGQGTLVTFSS
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2012_121775_30	100.00	95.80	95.80	95.80	95.80	95.80
2: US_2009_0311253_A1_230	95.80	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
3: US_2009_0311253_A1_226	95.80	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
4: US_2009_0311253_A1_70	95.80	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
5: US_2009_0311253_A1_222	95.80	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
6: US_2009_0311253_A1_234	95.80	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 1. Alineamiento BLAST entre la secuencia SEQ ID No. 30 de la cadena pesada de la solicitud (ver listado de secuencias de la publicación equivalente a la solicitud en estudio WO2012121775 SEQ ID NO. 30) y las secuencias SEQ ID No. 70, 222, 226, 230 y 234 del documento D3; (abajo) matriz del porcentaje de identidad derivado del alineamiento BLAST.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

CLUSTAL O(1.2.1) multiple sequence alignment

```
WO_2012_121775_32      EVQLVESGGGWPQGRSLRLSCSASGFISSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISHGGAGTYY
US_2009_0311253_A1_230 EVQLVESGGGWPQGRSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
US_2009_0311253_A1_226 EVQLVESGGGWPQGRSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
US_2009_0311253_A1_70  EVQLVESGGGWPQGRSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
US_2009_0311253_A1_222 EVQLVESGGGWPQGRSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
US_2009_0311253_A1_234 EVQLVESGGGWPQGRSLRLSCSSSGFIFSSYDMSWVRQAPGKLEWVAYISSGGGGTYY
*****

WO_2012_121775_32      PDSVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGQGTPTVSS-
US_2009_0311253_A1_230 PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
US_2009_0311253_A1_226 PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
US_2009_0311253_A1_70  PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSS-
US_2009_0311253_A1_222 PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
US_2009_0311253_A1_234 PDTVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPTVSSA
**

WO_2012_121775_32      -----
US_2009_0311253_A1_230 STKGPSVFPLAPQVQLVESGGGWPQGRSLRLSCTASGFTFSMFGVHMVRQAPGKLEWV
US_2009_0311253_A1_226 STKGPSVFPLAPQVQLVESGGGWPQGRSLRLSCTASGFTFSMFGVHMVRQAPGKLEWV
US_2009_0311253_A1_70  -----
US_2009_0311253_A1_222 STKGP-----QVQLVESGGGWPQGRSLRLSCTASGFTFSMFGVHMVRQAPGKLEWV
US_2009_0311253_A1_234 STKGP-----QVQLVESGGGWPQGRSLRLSCTASGFTFSMFGVHMVRQAPGKLEWV

WO_2012_121775_32      -----
US_2009_0311253_A1_230 AAVSYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRLLEDVAVYYCARGRPKVVIPAP
US_2009_0311253_A1_226 AAVSYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRLLEDVAVYYCARGRPKVVIPAP
US_2009_0311253_A1_70  -----
US_2009_0311253_A1_222 AAVSYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRLLEDVAVYYCARGRPKVVIPAP
US_2009_0311253_A1_234 AAVSYDGSNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLFLQMDSLRLLEDVAVYYCARGRPKVVIPAP

WO_2012_121775_32      -----
US_2009_0311253_A1_230 LAHWGQGTLVTFSS
US_2009_0311253_A1_226 LAHWGQGTLVTFSS
US_2009_0311253_A1_70  -----
US_2009_0311253_A1_222 LAHWGQGTLVTFSS
US_2009_0311253_A1_234 LAHWGQGTLVTFSS
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2012_121775_32	100.00	92.44	92.44	92.44	92.44	92.44
2: US_2009_0311253_A1_230	92.44	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
3: US_2009_0311253_A1_226	92.44	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
4: US_2009_0311253_A1_70	92.44	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
5: US_2009_0311253_A1_222	92.44	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
6: US_2009_0311253_A1_234	92.44	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 2. Alineamiento BLAST entre la secuencia SEQ ID No. 32 de la cadena pesada de la solicitud (ver listado de secuencias de la publicación equivalente a la solicitud en estudio WO2012121775 SEQ ID NO. 32) y las secuencias SEQ ID No. 70, 222, 226, 230 y 234 del documento D3; (abajo) matriz del porcentaje de identidad derivado del alineamiento BLAST.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

De igual forma, se realizó el alineamiento BLAST (Fig. 3) entre las secuencias de cadena ligera divulgada en el documento D3 y las reclamadas en la presente solicitud, y se estableció un porcentaje de identidad de 100% con una cobertura del 100% entre SEQ ID No. 31 y la SEQ ID No. 33, con respecto a la secuencia SEQ ID No. 71, 221, 225, 229, 233, del documento D3 (Pág. 7-8, Párr. [0059-0062]).

Por lo tanto, este Despacho encuentra que le Documento D3 enseña las mismas secuencias de polipéptidos para la cadena ligera de la proteína de unión reclamada, por lo cual, una persona versada en la materia derivaría de forma evidente las proteínas de unión DVD a IL-alfa e IL-beta a partir de las enseñanzas del documento D3.

CLUSTAL O(1.2.1) multiple sequence alignment

```
US_2009_0311253_A1_233      DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASNLETGVPS
US_2009_0311253_A1_229      DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASNLETGVPS
US_2009_0311253_A1_225      DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASNLETGVPS
US_2009_0311253_A1_221      DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASNLETGVPS
US_2009_0311253_A1_71       -----
WO_2012_121775_31          -----
WO_2012_121775_33          -----
```

```
US_2009_0311253_A1_233      RFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQTSSFLSFSGGGTKVEHKRTVAAPSVFIFPP
US_2009_0311253_A1_229      RFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQTSSFLSFSGGGTKVEHKRTVAA-----P
US_2009_0311253_A1_225      RFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQTSSFLSFSGGGTKVEHKRTVAAPSVFIFPP
US_2009_0311253_A1_221      RFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQTSSFLSFSGGGTKVEHKRTVAA-----P
US_2009_0311253_A1_71       -----
WO_2012_121775_31          -----
WO_2012_121775_33          -----
```

```
US_2009_0311253_A1_233      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS
US_2009_0311253_A1_229      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS
US_2009_0311253_A1_225      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS
US_2009_0311253_A1_221      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS
US_2009_0311253_A1_71       DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS
WO_2012_121775_31          DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS
WO_2012_121775_33          DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS
*****
```

```
US_2009_0311253_A1_233      RFSGSGSGTDYFTLTISLQPEDATYYCQHFWSIPYTFGGGTKLQIT-
US_2009_0311253_A1_229      RFSGSGSGTDYFTLTISLQPEDATYYCQHFWSIPYTFGGGTKLQIT-
US_2009_0311253_A1_225      RFSGSGSGTDYFTLTISLQPEDATYYCQHFWSIPYTFGGGTKLQIT-
US_2009_0311253_A1_221      RFSGSGSGTDYFTLTISLQPEDATYYCQHFWSIPYTFGGGTKLQIT-
US_2009_0311253_A1_71       RFSGSGSGTDYFTLTISLQPEDATYYCQHFWSIPYTFGGGTKLQIT-
WO_2012_121775_31          RFSGSGSGTDYFTLTISLQPEDATYYCQHFWSIPYTFGGGTKLQITR
WO_2012_121775_33          RFSGSGSGTDYFTLTISLQPEDATYYCQHFWSIPYTFGGGTKLQITR
*****
```

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: US_2009_0311253_A1_233	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
2: US_2009_0311253_A1_229	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
3: US_2009_0311253_A1_225	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
4: US_2009_0311253_A1_221	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
5: US_2009_0311253_A1_71	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
6: WO_2012_121775_31	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
7: WO_2012_121775_33	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 3. Alineamiento BLAST entre la secuencia SEQ ID No. 31 y la secuencia SEQ ID No. 33 de la cadena pesada de la solicitud (ver listado de secuencias de la publicación equivalente a la solicitud en estudio WO2012121775 SEQ ID NO. 31 y SEQ ID NO. 33) y las secuencias SEQ ID No. 71, 221, 225, 229 y 233 del documento D3; (abajo) matriz del porcentaje de identidad derivado del alineamiento BLAST.

De esta manera, aunque no existía en ninguno de los documentos citados una secuencia 100% idénticas a las secuencias de dominio variable de cadena pesada de SEQ ID No: 30 y 32, como lo argumenta la recurrente, este Despacho señala que las sustituciones que presentan las SEQ ID No. 30 y 32 que corresponden a una diferencia relativa de 4% y del 7,6% respectivamente, respecto a las secuencias SEQ ID No. 230 del documento D3 (Ver Pág. 116, Tabla. 59], no presentan un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, por cuanto una persona normalmente versada en la materia emplearía técnicas in silico, de optimización de dominios variables de unión a antígeno ampliamente conocidas en el estado de la técnica, tal como se mencionó en la Resolución impugnada y por tanto, a partir de las enseñanzas del documento D3 podría llegar al anticuerpo reclamado en la solicitud.

Frente al argumento de la recurrente según el cual la proteína de enlace reclamada en la presente solicitud demuestra una significativa mejor unión que las proteínas de unión del documento D3, por cuanto las proteínas de enlace IL-1 alfa y beta como se reclaman ahora tienen afinidades de unión y potencias de neutralización para blancos de IL-1 beta de orden picomolar, en comparación con las afinidades de orden nanomolar que se divulgan para las proteínas de unión del documento D3, este Despacho considera como se menciona en el documento *Lacy et. al. 2015*, publicación referenciada por la recurrente, el anticuerpo reivindicado E26.13 el cual contiene la SEQ ID No. 30 en el dominio variable de cadena pesada, presenta una afinidad de unión (K_D) por IL-1 humana de 44,5 pM y una potencia de neutralización (IC_{50}) por IL-1 humana de 15,7pM. Tal y como lo afirma este Despacho en la Resolución impugnada, el documento D3 también divulga proteínas DVD que unen a IL-1beta como DVD121, DVD123 y DVD125, (Pág. 72 y 73, Tabla 8) que presentan valores en la constante de disociación (K_D) determinados por análisis de BIACORE de $6,19 \times 10^{-11}M$ (es decir, 66,8pM), $3,38 \times 10^{-11}M$ (es decir, 33,8pM) y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

$8,29 \times 10^{-11} \text{M}$ (es decir, 82,9pM) respectivamente, los cuales frente al valor K_D de 44,5pM, reportado para el anticuerpo reivindicado E26.13 de referencia permiten concluir que el estado técnico anticipó los resultados de afinidad para los anticuerpos biespecíficos estructuralmente cercanos a los reivindicados, por tanto, si bien se encuentra un efecto en los ensayos realizados por la recurrente, este no constituye un verdadero efecto inesperado.

En lo relacionado con los argumentos de la recurrente frente a la combinación de enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, según los cuales estos no afectan el nivel inventivo de la materia reclamada en la presente solicitud de invención, esta Oficina encuentra lo siguiente:

El documento D1 divulga proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas así como métodos para producirlas, las cuales son útiles en el tratamiento, prevención y diagnóstico de una enfermedad (Abstract). También sugieren el desarrollo de una proteína de enlace capaz de unirse a dos antígenos como son la IL-1 alfa y la IL-1 beta, las cuales comprenden un primera y una segunda cadena de polipéptidos (Pág. 235, Rv. 6).

El documento D2 divulga proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas así como métodos para producirlas, las cuales son útiles en el tratamiento, prevención y diagnóstico de una enfermedad inflamatoria crónica y otras enfermedades (Resumen). Específicamente divulga una proteína de enlace de dominio variable dual (DVD) que comprende cuatro cadenas de polipéptidos, donde las primeras dos cadenas comprenden $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera, VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante de cadena ligera, X1 es un enlazante y X2 puede comprender o no una región Fc (Col. 5, ln. 12 – 25).

El documento D3 divulga proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas así como métodos para producirlas, las cuales son útiles en el tratamiento, prevención y diagnóstico de una enfermedad (Abstract). Específicamente, divulga una proteína capaz de unirse específicamente a la IL-1 alfa y IL-1 beta a partir de un dominio variable de cadena pesada según la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 230 y un dominio variable de cadena ligera según la secuencia SEQ ID NO. 229 (Pág. 8, párr. [0061])

Aunque los documentos D1 y D2 no evidencian las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de la cadena pesada y ligera de VD1 o Vd2, como se mencionó anteriormente, si sugieren el desarrollo de una proteína de enlace capaz de unirse a dos antígenos como son la IL – 1alfa y la IL-1beta, las cuales comprenden en el caso del documento D1 una primera y una segunda cadena de polipéptidos. En el caso del documento D2 dicha proteína comprende cuatro cadenas de polipéptidos según la formula $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ (Col. 223, Rv. 1).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

Como se mencionó anteriormente, este Despacho se permite reiterar que el documento D3 si sugiere las características técnicas esenciales, es decir, la estructura aminoácida de la proteína de enlace capaz de unirse específicamente a los antígenos IL – 1 alfa e IL – 1beta reclamada en la solicitud, al divulgar un dominio variable de cadena pesada según las secuencias de aminoácidos SEQ ID No. 70, 222, 226, 230 y 234 (Pág. 8, párr. [0061]), las cuales presenta un 95,8% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 30 reclamada en la solicitud (ver alineamientos); y un dominio variable de cadena ligera según las secuencias de aminoácidos SEQ ID No. 71, 221, 225, 229 y 233 (Pág. 8, párr. [0061]), la cual presenta un 100% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 31 reclamada en la solicitud. Dado lo anterior, es evidente que contrario a lo indicado por la solicitante la configuración estructural de la proteína de enlace reclamada, ya se encontraba sugerida en el estado de la técnica, por lo cual para una persona normalmente versada en la materia a partir de la combinación de las enseñanzas del documento D1 que divulga como producir una proteína de enlace que comprende dos cadenas de polipéptidos según la formula VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, o las enseñanzas del documento D2 que divulga como producir una proteína de enlace que comprende cuatro cadenas de polipéptidos según la formula VD1-(X1)nVD2-C-(X2)n, con los dominios variables de cadena pesada y ligera, que se unen específicamente a los antígenos IL – 1 alfa e IL – 1beta divulgados en el documento D3, para desarrollar las proteínas de enlace reclamadas por la solicitante, por lo cual, este Despacho considera que el objeto reclamado en la reivindicación 6 del radicado bajo el No. 13-154195-00008-0000 no presenta nivel inventivo conforme la combinación de las enseñanzas de los documentos D2-D3, y que al ser eliminada en el nuevo capítulo reivindicatorio, las objeciones dirigidas a esta reivindicación se dan por superadas. Por otro lado, este despacho resalta que el objeto reclamado en la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio no presenta nivel inventivo conforme la combinación de las enseñanzas de los documentos D1-D3.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo, y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42148
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-154195

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 84665 del 28 de octubre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad ABBVIE, INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 27 Jun 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLORED RICAURTE, ALLOREDACAMACHO.COM

Elaboró: Lina Marcela Sanchez Mejia
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Ricardo Camacho Garcia
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez