

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1118

Ref. Expediente N° 15197741 000003

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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. 79480 del 30 de septiembre de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “POLIPÉPTIDOS DE RELAXINA MODIFICADOS Y SUS USOS”, con fundamento en los artículos 18, 25 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con los requisitos de nivel inventivo, unidad de invención y claridad y concisión requeridos.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 10 de noviembre de 2015 con el No. 15-197741-00003-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad AMBRX, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente presenta junto con el escrito del recurso, un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por dos (2) reivindicaciones, y argumenta que el objeto de la solicitud se relaciona con polipéptidos de relaxina, opcionalmente modificados con al menos un aminoácido de ocurrencia no natural, en donde dicho aminoácido es para-acetil-fenilalanina.

Respecto de las objeciones en cuanto a la unidad de invención, la recurrente indica que se han teniendo en cuenta y se incluyen en las reivindicaciones modificadas, por lo que pretende la exclusividad solo para el grupo inventivo 1, es decir, un polipéptido de relaxina modificado.

Adicionalmente, respecto de las objeciones por falta de claridad formuladas en el caso de la antigua reivindicación 1 porque no se describe adecuadamente la estructura del polipéptido, la recurrente indica que en la nueva reivindicación 1 se presenta una limitación frente al aminoácido para-acetil-fenilalanina. De otro lado, respecto de las objeciones indicadas en el caso de las reivindicaciones 2, 3, 5, 7-9 y 11-13, la recurrente menciona que dichas reivindicaciones se han eliminado. Por otro lado, en relación con la reivindicación 4, ahora reivindicación 2, la recurrente señala que ahora ésta depende correctamente de la reivindicación 1 y, además, define un elemento de la misma y además aclara la posición en la que se encuentra el aminoácido de ocurrencia no natural dentro del polipéptido de cadena A.

Por otro lado, la recurrente señala que el problema planteado por este Despacho en la Resolución impugnada formulado en los siguientes términos: “(...) *la necesidad de proporcionar un agente terapéutico capaz de producir respuestas integradas fisiológicamente de vasodilatación arterial y venosa e inotropismo cardíaco (...)*”, se formula de manera incorrecta, por cuanto la invención resuelve más de un problema y la descripción suministra además, un polipéptido de relaxina modificado, es decir, que comprende un aminoácido de ocurrencia no natural.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1118

Ref. Expediente N° 15197741 000003

De acuerdo con lo anterior, la recurrente señala que el ejemplo 7 incluido en la descripción de la solicitud inicial, describe reacciones químicas por medio de las cuales un polipéptido de relaxina modificado que contiene *para*-acetil-fenilalanina se puede ligar a un polímero que comprende poli(etilen glicol). En el ejemplo 39 describe los resultados de los experimentos que muestran que tal polipéptido de relaxina modificado ligado a un polímero, retuvo la actividad biológica según los valores de EC₅₀ mostrados en la tabla 5 e indica que en dicho ensayo se incluyen todos los sitios de sustitución citados en la nueva reivindicación 1, es decir, AQ1, AA5, AV13, AR18 y BV7. De igual forma, la recurrente señala que en el ejemplo 40 se determinan los parámetros farmacocinéticos, los cuales muestran que la vida media *in vitro* se incrementó al menos en 10,7 horas y hasta 14,6 horas, incluyendo los cinco sitios de sustitución antes mencionados. Estos datos fueron contrastados con la relaxina tipo silvestre que exhibió una vida media *in vivo* tan solo de 0,8 horas y para evidenciarlo la recurrente remite a la Tabla 10. Según lo anterior, la recurrente indica que la vida media *in vivo* incrementada puede permitir usos terapéuticos con una frecuencia de dosificación menor o inferior, al ser comparada con la relaxina no modificada tipo silvestre, para ello remite al párrafo de la página 90 a 91.

Con respecto al requisito de nivel inventivo, la recurrente indica que los documentos del arte previo no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D3, D4, D5 y D6, debido a que estos documentos: 1. No suministran ningún ejemplo de trabajo o datos que utilicen un polipéptido de relaxina modificado que contenga un aminoácido de ocurrencia no natural; 2. No describen ningún polipéptido de relaxina modificado que contenga un aminoácido de ocurrencia no natural en alguna de las posiciones citadas en la actuales reivindicaciones y 3. No suministran ningún dato relacionado con la actividad biológica de los polipéptidos de relaxina que tengan alguna modificación, por lo anterior, concluye que no existe sugerencia o motivación para llegar a los polipéptidos reivindicados.

Respecto del documento D4, la recurrente señala que este suministra datos que muestran intentos por modificar la relaxina, pero reporta que estos produjeron solo moléculas biológicamente inactivas y describe sólo polipéptidos hechos de aminoácidos completamente naturales y agrega que en el documento se establece que las secuencias de relaxina truncadas pierden toda su capacidad por unirse al receptor, y por lo tanto, les falta actividad biológica. Según lo anterior, la recurrente argumenta que una persona medianamente versada no se fijaría en el documento D4 como punto de partida para suministrar una relaxina 2 humana modificada, al contrario, la referencia establece que los intentos por producir un polipéptido de relaxina 2 humana teniendo una secuencia modificada solo dieron como resultado la pérdida de unión al receptor y la pérdida de la actividad biológica.

Por otro lado, la recurrente resalta que el documento D6 no describe ni sugiere la sustitución de un aminoácido de ocurrencia no natural en alguna de las posiciones citadas en las reivindicaciones, por lo cual, esta referencia podría dar a entender que el resultado de una modificación en una posición no especificada podría ser impredecible y por lo tanto, para la recurrente, el documento D6 no afecta el nivel inventivo de las presentes reivindicaciones. De igual forma, la recurrente resalta que el documento D1 no enseña ningún polipéptido de relaxina modificado que posea actividad biológica y el único análogo de relaxina ensayado en los ejemplos de trabajo del documento D1 contenía dos sustituciones naturales de aminoácidos y no presentaba actividad biológica y remite al ejemplo 2 de esta referencia, el cual

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1118

Ref. Expediente N° 15197741 000003

describe la preparación de un análogo de relaxina que contiene dos sustituciones de cisteína en la cadena B en las posiciones 3 y 25, para ello remite al párrafo 0120 del documento D1. Respecto de lo anterior, la recurrente enfatiza que el documento D1 solo enseña que la relaxina no toleró ninguna sustitución de aminoácidos, por lo tanto una persona medianamente versada no estaría motivada a hacer algún polipéptido de relaxina modificado y por el contrario, estaría desanimado a hacer tal molécula.

Adicionalmente, la recurrente indica que los documentos D3 y D5 no incluyen ningún ejemplo de trabajo que utilice ningún polipéptido de relaxina modificado y, por lo tanto, no soluciona los inconvenientes descritos en el caso de los documentos D4 y D6, y solo mencionan la relaxina dentro de una lista extensa de aproximadamente 175 polipéptidos. Según la recurrente, los documentos D3 y D5 no establecen que el aminoácido codificado no naturalmente se deba sustituir en la relaxina en alguna de las posiciones particulares citadas en las reivindicaciones modificadas o en alguna otra posición específica. Según lo anterior, la recurrente argumenta que aún si alguien tuviera el deseo de producir polipéptidos de relaxina que contengan una sustitución de un aminoácido codificado no naturalmente, nada en la descripción de los documentos D3 o D5 enseña o sugiere la expectativa de éxito al incorporar estas modificaciones en cualquiera de las posiciones particulares citadas en las presentes reivindicaciones, finalmente la recurrente sostiene que la materia es inventiva en vista de los antecedentes citados.

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 acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado con el radicado bajo No. 15-197741-00003-0000, ya que no implica ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486. De igual forma, la recurrente ha cancelado la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

En cuanto al alcance de la materia reivindicada, este Despacho encuentra que el nuevo capítulo reivindicatorio reclama protección para los siguientes objetos:

- Un polipéptido de relaxina modificado que comprende un aminoácido codificado no naturalmente, donde el polipéptido de relaxina comprende el polipéptido de cadena de relaxina A de la SEQ ID NO: 4 y el polipéptido de cadena de relaxina B de la SEQ ID NO: 6, sustituido con un aminoácido codificado no naturalmente en una posición seleccionada del grupo que consiste en: residuo 1 de cadena A, residuo 2 de cadena A, residuo 5 de cadena A, residuo 13 de cadena A, residuo 18 de cadena A, residuo 5 de cadena B y residuo 7 de cadena B; y dicho aminoácido codificado no naturalmente comprende para-acetil-fenilalanina (reivindicación 1).
- El polipéptido de relaxina modificado de la reivindicación 1, en donde dicho polipéptido de cadena de relaxina A comprende el polipéptido de la SEQ ID NO: 4, sustituido con dicho aminoácido codificado no naturalmente en el residuo 1 (reivindicación 2).

En cuanto a la falta de claridad y concisión mencionada por esta Oficina en la Resolución impugnada, se aclara que con las modificaciones realizadas al pliego

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1118

Ref. Expediente N° 15197741 000003

reivindicatorio se entienden superadas, por cuanto se eliminaron las reivindicaciones 2, 3, 5, 7-9 y 11-13.

Esta Oficina encuentra que la reivindicación 1, incluida en el nuevo capítulo reivindicatorio, define la estructura del polipéptido reclamado al limitar la modificación al aminoácido no natural *p*-acetil-fenilalanina y la reivindicación 2 se presenta de forma dependiente de la reivindicación 1 por lo que se puede concluir que existe una verdadera dependencia entre las reivindicaciones.

En cuanto tiene que ver con el planteamiento del problema técnico objetivo, este Despacho encuentra que le asiste la razón a la recurrente, por cuanto en la resolución impugnada el problema técnico no considera el efecto técnico que presenta la invención, de manera que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención, conforme al nuevo capítulo reivindicatorio, se puede formular en términos de la necesidad de proporcionar polipéptidos de relaxina modificados que conserven la actividad biológica en concentraciones menores (EC_{50}) y que exhiban una vida media *in vivo* incrementada.

Por otro lado, este Despacho encuentra que en el estudio de fondo realizado en los términos del Artículo 45 de la Decisión 486, se indicó la falta de unidad de invención de las reivindicaciones reclamadas, al considerar que existían múltiples grupos inventivos sin una relación particular y concreta. Sin embargo, en la respuesta aportada no se restringió la invención a un único grupo inventivo, razón por la cual en la Resolución se manifestó que se encontraban dos grupos inventivos, de los cuales se analizó sólo el primer grupo inventivo, en vista de las enseñanzas de los documentos D4 y D6, o bien D3 y D4, que representan el estado de la técnica más cercano y en el caso del segundo grupo inventivo se consideraron las enseñanzas de los documentos D5 y D6.

De acuerdo con lo anterior, este Despacho encuentra que el nuevo capítulo reivindicatorio se restringe al grupo inventivo 1 identificado en la resolución ahora impugnada y, frente a este grupo, es pertinente citar la combinación de enseñanzas reveladas en los documentos D4 y D6 o bien D3 y D4 que representan el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En lo relacionado con los argumentos de la recurrente frente a la combinación de enseñanzas de los documentos D4 y D6, según los cuales estos no afectan el nivel inventivo de la materia reclamada en la presente solicitud, esta Oficina advierte lo siguiente:

Las reivindicaciones 1 y 2 delimitan la estructura del polipéptido de relaxina en virtud de la cadena de relaxina A de SEQ ID NO: 4 y el polipéptido de cadena de relaxina B de SEQ ID NO: 6, sustituidos con un aminoácido codificado no naturalmente (de ocurrencia no natural) en una posición seleccionada que corresponde a *p*-acetil-fenilalanina. En consecuencia, el documento D4 se considera el estado de la técnica cercano a la solicitud definida en la reivindicación 1, porque divulga un estudio de la estructura y función de análogos de relaxina entre los cuales incluyen análogos de relaxina H2, que presentan las secuencias comprendidas en las reivindicación 1 (Pág. 17289. Figura 1). Por su parte el documento D6, se refiere a análogos de relaxina que presentan modificaciones por adición de un grupo acetilo, formilo o amino (Col. 7, líneas 30-40) o por acortamiento de las cadenas A y/o B de dicho polipéptido. El documento menciona que dicho acortamiento no conlleva a una pérdida significativa de la actividad (Col. 6, líneas 60-64). De igual forma, se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1118

Ref. Expediente N° 15197741 000003

menciona que el propósito de dichas modificaciones consiste en mejorar los rendimientos de la combinación de las cadenas A y B y con ello, mantener la actividad, mejorarla o modificarla (Col. 7, líneas 52-56).

Así las cosas, este Despacho considera que la persona del oficio normalmente versada en la materia, consideraría incluir la modificación por adición de un grupo acetilo en los aminoácidos de acuerdo con lo enseñado en el documento D6 y estaría en capacidad de introducir estas modificaciones en los polipéptidos de relaxina divulgados en el documento D4, por lo cual, la materia definida en las nuevas reivindicaciones se considera obvia y por lo tanto sin nivel inventivo.

Adicionalmente, en lo relacionado con los argumentos de la recurrente frente a la combinación de enseñanzas de los documentos D4 y D3, según los cuales estos no afectan el nivel inventivo de la materia reclamada en la solicitud, este Despacho encuentra que la diferencia entre los polipéptidos reclamados en la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio y aquellos divulgados en el documento D4, es que los primeros comprenden la modificación estructural con uno o más aminoácidos codificados no naturalmente que permiten la unión a un ligador. Tal como se muestra en los ejemplos 39 y 40 incluidos en la descripción de la solicitud inicial, el polipéptido de relaxina modificado (referido en la reivindicación 1), ligado a un polímero como polietilenglicol retuvo la actividad biológica según los valores de EC₅₀ (ver Tabla 5), y se evaluaron los parámetros farmacocinéticos, entre ellos, la vida media *in vitro* del polipéptido modificado, la cual se incrementó en al menos 10,7 horas y hasta 14,6 horas, que contrastados con la relaxina tipo silvestre que presenta una vida media *in vivo* de solo 0,8 horas (ver Tabla 10), se evidencia un claro incremento en la vida media. Sin embargo, la introducción de modificaciones en aminoácidos por sustitución con aminoácidos codificados no naturalmente que permiten la unión con ligadores se encuentra divulgada en el documento D3, el cual se refiere a polipéptidos que comprenden uno o más aminoácidos no codificados no naturalmente (Pág. 3, Párr. [0016]), e incluye polipéptidos que están sustituidos en una o más posiciones con un aminoácido como *p*-acetil-fenilalanina (Pág. 5, Párr. [0039]), donde dicho aminoácido puede unirse a un ligador como por ejemplo un polímero o una molécula biológicamente activa (Pág. 3, Párr. [0018]), por ejemplo, a poli-etilenglicol (PEG), que al estar conjugado a proteínas recombinantes incrementa la solubilidad en agua, incrementa el tiempo de vida medio en suero, aumenta la vida media terapéutica, modula la inmunogenicidad y modula la actividad biológica (Pág. 2, Párr. [0006]).

Por lo anterior, la persona del oficio normalmente versada en la materia, consideraría incluir uno o más aminoácidos codificados no naturalmente, por ejemplo el aminoácido *para*-acetil-fenilalanina, de acuerdo con lo enseñado en el documento D3 en los polipéptidos de relaxina divulgados en el documento D4, en busca de favorecer la unión a un ligando como PEG, de tal forma que sea posible retener o aumentar la actividad biológica y exhibir una vida media *in vivo* incrementada; llegando así al objeto de la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio, en consecuencia la reivindicación 1 carece de nivel inventivo en vista de lo enseñado en los documentos D4 y D3.

Por su parte, como lo menciona la recurrente aunque el documento D3 no suministra alguna guía particular para la selección de sitios en la relaxina para que sean sustituidos con aminoácidos codificados no naturalmente, el documento D3 sugiere que los métodos, composiciones, estrategias y técnicas descritas en dicho documento no se limita a un tipo particular de clase o familia de polipéptidos o

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 1118

Ref. Expediente N° 15197741 000003

proteínas. De hecho, cualquier polipéptido puede ser diseñado o modificado para incluir al menos un aminoácido codificado no naturalmente y ligado a otra molécula, dentro de las que se incluye PEG (Pág. 6, Párr. [0067]).

Por su parte los documentos D1 y D5 citados en la Resolución impugnada no resultan relevantes, teniendo en cuenta que en esta oportunidad la recurrente aporta un capítulo reivindicatorio modificado, en el cual ha eliminado las reivindicaciones afectadas en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D5.

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

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

RESUELVE:

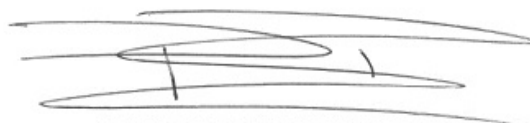
ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 79480 del 30 de Septiembre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 18 de enero de 2017

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

Doctor:
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com

Elaboró: CONSUELO LEGUIZAMON LEGUIZAMON
Revisó: CONSUELO LEGUIZAMÓN LEGUIZAMÓN
Revisó: JESÚS FERNEL GARCÍA
Revisó: RICARDO CAMACHO GARCÍA
Aprobó: CECILIA NIETO PORTO