

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

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. 86908 del 16 de diciembre de 2016 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “ANTICUERPOS ANTI-CD37 DERIVADOS DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL MURINO”, con fundamento en el (lo)s artículo(s) 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 31 de enero de 2017 con el No. NC2017/0000920, encontrándose dentro del término establecido para el efecto BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que se exponen que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente presenta una síntesis del trámite administrativo y de los argumentos por medio de los cuales este Despacho concluyo que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 12 del ultimo pliego reivindicatorio allegado, no eran patentables frente a las enseñanzas de los documentos D4, D5 y D6.

a. Sobre el objeto de la materia reclamada.

La sociedad recurrente manifiesta respecto a la materia reclamada que esta corresponde a “(...) un anticuerpo quimérico que se une a CD37 humano que se define por (A) una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 2 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 4, y (B) regiones constantes de cadena pesada de SEQ ID NO: 24, 28 y 32, y regiones constantes de cadena ligera de SEQ ID NO: 26, 30 y 34, según las Reivindicaciones independientes 1, 2 y 4 de la invención”.

b. Sobre el estudio de patentabilidad.

Teniendo en cuenta la aproximación del método problema-solución, la recurrente presenta su propio análisis de nivel inventivo así:

i. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Respecto al análisis de nivel inventivo efectuado a su invención y específicamente frente a la identificación del estado de la técnica cercano a la materia reclamada, la recurrente aclara que considera que el documento D5 es “(...) el arte previo más cercano a la invención en tanto éste divulga anticuerpos **murinos** con afinidad por varios antígenos de leucocitos tales como CD37, composiciones de los mismos y métodos para usarlos. En particular, D5 hace referencia al anticuerpo G28-1 anti-CD37 que proviene de *Mus musculus* (ratón).”



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

- ii. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Respecto a las diferencias entre la invención y el estado de la técnica más cercano (D5) la sociedad recurrente manifiesta que *“Como lo he señalado en repetidas ocasiones durante el trámite de la presente solicitud, el anticuerpo G28.1 (mencionado en D5 y señalado por el Despacho) proviene de M. musculus, esto es, **un ratón**, mientras que el anticuerpo de la presente invención es **quimérico**. Por lo tanto, el anticuerpo G28-1 murino del arte previo no comprende secuencias de cadena ligera y pesada humanas, contario [sic] a la materia aquí reclamada... lo cual los hace aptos para la administración a seres humanos, en tanto la administración de anticuerpos murinos a humanos generan una reacción inmediata del sistema inmune del paciente...”*

Asimismo, la accionante sostiene que en *“(...) los anticuerpos A2 y A4 reclamados en la presente invención (Reivindicaciones 2 y 4) se realizaron mutaciones específicas y particulares; el anticuerpo A2 contiene dos mutaciones: S239D, I332E y el anticuerpo A4 presenta las dos mutaciones anteriores y, adicionalmente, la mutación en G236A.”*, por lo que concluye que *“... a pesar de que las regiones variables del anticuerpo G28-1 proveniente de ratón y las regiones variables de los anticuerpos de la presente invención sean las mismas, la estructura de las regiones constantes es completamente diferente.”*

- iii. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En cuanto al efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial la recurrente afirma que *“(...) El objetivo de los anticuerpos de la invención es la producción de anticuerpos anti-CD37 con actividad efectora mejorada útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con células B, pues la CD37 es una proteína que se expresa en células B malignas”*. Complementando que *“(...) los anticuerpos reclamados A0, A2 y A4 muestran un fuerte incremento en la ADCC (“Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity” - citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos) de acuerdo con el Capítulo Descriptivo” y que “... los anticuerpos de tipo A tienen una mejor actividad apoptótica marcada, con respecto a otros anticuerpos evaluados; dicha actividad **apoptótica es superior al 70%, incluso sin existir entrecruzamiento.**”* Además, la accionante afirma sobre los ejemplos 7 y 10 que *“(...) la introducción de mutantes de Fc específicos incrementa de forma importante la actividad ADCC del mAb quimérico A0 (...) y que la ingeniería Fc del anticuerpo A0 no altera su actividad pro-apoptótica.”*

Respecto a los Anexos 1 y 2 (presentados en sus respuestas de primer examen y segundo examen de fondo) la recurrente indica que estos *“(...) corresponde a un estudio adicional sobre el efecto de los anticuerpos A2 y A4 expuestos o no a entrecruzamiento con IgG. De este estudio se concluye que los anticuerpos A2 y A4 demuestran sorprendentemente una alta y potente actividad pro-apoptótica tanto en presencia como en ausencia de entrecruzamiento con IgG.”*

Frente a las enseñanzas de los documentos complementarios D4 y D6 comparadas con la presente invención, particularmente sobre lo revelado en el capítulo descriptivo, la accionante indica que *“(...) la Figura 11B muestra un aumento de 10 veces en la supresión de células B en comparación con el Rituximab, un anticuerpo quimérico anti-CD20, similar a los ejemplificados en D4 y D6.”* Complementario a lo anterior, señala además que la figura 6 de la presente invención muestra *“(...) la actividad pro-apoptótica de varias versiones humanizadas del anticuerpo A0 sobre células Ramos, las cuales mostraron un número significativamente reducido de células positivas para Anexina V, en comparación con el anticuerpo parental, lo que indica una actividad proapoptótica reducida de los anticuerpos humanizados.”*



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

En relación con la actividad pro-apoptótica de los anticuerpos de grupo A en células primarias CLL la recurrente sostiene que de acuerdo con la figura 17 “(...) el anticuerpo quimérico A2 tiene una actividad pro-apoptótica significativamente más fuerte que el anticuerpo humanizado B2 sobre células primarias CLL”

Complementario a lo anterior, la recurrente explica sobre la información contenida en el anexo 3, “... el cual corresponde a un artículo científico en el que se emplea un anticuerpo quimérico mAb 37.1 (...) para el estudio de su actividad sobre células que expresan CD37.”, donde dichos estudios concluyen que “...el anticuerpo quimérico induce a la muerte celular de manera más efectiva que el anticuerpo humanizado.”

iv. Deducir el problema técnico a solucionar.

La recurrente considera que el Despacho falla al momento de definir el problema técnico a solucionar, toda vez que incluye parte de la solución propuesta dentro del problema técnico, es decir, incluye al anticuerpo murino anti-CD37, el cual “... **es la solución** al problema técnico que resuelve la materia aquí reclamada.

Por consiguiente, el problema técnico que soluciona la presente invención debe reformularse así:

¿cómo modificar el anticuerpo anti-CD37 G28-1 divulgado en el documento D5, para inducir una actividad apoptótica mejorada, e incrementar la actividad ADCC del anticuerpo incluso sin ser sometido a entrecruzamiento?’’.

v. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Con base en lo establecido por la jurisprudencia, la recurrente considera que el objeto de esta etapa del análisis de nivel inventivo es “... (i) *determinar la existencia o inexistencia de indicaciones en el arte previo más cercano que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a modificar dicho arte previo para alcanzar los resultados que se alcanza la invención; (ii) determinar si hay un segundo documento que aporte tales indicaciones o motivaciones faltantes en el arte previo más cercano y que, nuevamente conduzcan a la persona a modificar dicho arte previo para solucionar el problema técnico objetivo.*”

Por lo que considera que “... el arte previo citado por el Despacho no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle inequívocamente la presente invención y mucho menos espere la obtención de los resultados señalados. De hecho, D4, D5 y D6 no divulgan ni sugieren los anticuerpos reclamados ni los resultados obtenidos...”

Explica que si bien es cierto que el documento D5 refiere muchos anticuerpos activos, “...no existe en D5 ninguna enseñanza que motivara a la persona medianamente versada en la materia a modificar la estructura de dicho anticuerpo (G28-1) para mejorar su actividad, y mucho menos, que la modificación se hiciera a través de la producción de anticuerpos quiméricos (esto es, reemplazando las regiones constantes de ratón por regiones constantes humanas) con mutaciones particulares como los que se reclaman en la presente solicitud.”, es decir, “...dicho documento falla en proporcionar sugerencias o enseñanzas que lleven a la persona medianamente versada en la materia a considerar la generación de anticuerpos quiméricos del G28-1 y la inclusión de mutaciones específicas del mismo que resultasen en un incremento de su actividad.”



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

En vista de lo anterior, el Despacho cita los documentos D6 y D4, sin embargo, dichos documentos “... *tampoco proporcionan enseñanzas que motiven a la persona medianamente versada en la materia a la producción de anticuerpos anti-CD37 quiméricos o quiméricos mutados.*”

Explica que por su parte, que los anticuerpos divulgados en el documento D6 difieren de los anticuerpos de la presente invención ya que:

- “a) no tienen la misma especificidad que los anticuerpos de la presente invención (anti-CD37), es decir, son anticuerpos activos sobre otras proteínas diferente a CD37, tales como CD52, Her1 o CD20;*
- b) dos de ellos son anticuerpos humanizados mientras que los anticuerpos de la presente invención son quiméricos; y*
- c) los anticuerpos de D6 no contemplan la sustitución G236A sino una diferente, la A330L.”*

(...)

Por consiguiente, una persona medianamente versada en la materia, en el remoto caso en que decidiera realizar las modificaciones en las cadenas pesadas del anticuerpo de D5 según D6, a lo sumo esperaría la obtención de resultados similares a los expuestos en dicho documento, más no esperaría de ninguna manera la actividad significativamente superior de la presente invención, como ya lo resumí anteriormente.”

Y de forma similar a lo expuesto anteriormente, el documento D4 tampoco contiene información relevante, “... *dado que los anticuerpos de la presente invención se encuentran dirigidos a un blanco distinto y son quiméricos (mientras que los de D4 son humanizados), se deduce que no solo su secuencia es diferente a la de los anticuerpos de D4, sino que los resultados obtenidos con los anticuerpos de D4 no es extrapolable a los anticuerpos de la invención.*

En vista de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D6 y D4 aplicadas en el anticuerpo G28-1 de D5, habría, en el mejor de los casos, intentado humanizarlo, e incluso, incluir las mutaciones. Sin embargo, nada en dichos documentos podría permitirle a dicha persona prever con seguridad la actividad sobre apoptótica sobre células malignas que expresan CD37, pues los datos del arte previo son sobre anticuerpos con especificidad diferente al CD37.”

Finalmente, la recurrente resalta nuevamente sobre los efectos técnicos logrados por la presente invención, los cuales considera son “...**son totalmente inesperados** puesto que es **sencillamente imposible** esperar que los porcentajes de apoptosis producidos al enlazarse a una proteína sean los mismos que al enlazarse a otra estructuralmente diferente.”

A la luz de lo anterior, la recurrente considera que dentro del trámite administrativo no se cumplieron los lineamientos establecidos por la Guía de la SIC respecto a la evaluación del nivel inventivo, por cuanto las conclusiones se deben basar “...*únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los anticuerpos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen.*”, en consecuencia considera la recurrente que el análisis llevado a cabo por la Oficina “... *corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como **‘análisis hindsight’** o en retrospectiva.*”



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

“En este sentido, resulta evidente que el Despacho rechaza el nivel inventivo de la presente invención mediante la búsqueda sesgada de las características esenciales aquí reclamadas en D4, D5 y D6, sin considerar adecuadamente si el arte previo comprende enseñanzas claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que D5 menciona anticuerpos murinos que no producen niveles tan altos de apoptosis como los de la presente invención, que D4 junto con D6 ni siquiera se encuentran dirigidos al mismo antígeno del anticuerpo reclamado, al considerar parte de la solución dentro del problema técnico, y además al considerar que los resultados de la presente invención no son sorprendentes, a pesar de que la presente invención es muy superior a otros anticuerpos quiméricos y humanizados similares a los mencionados en el arte previo.”

Ahora bien, en lo que respecta a la solución del problema técnico, la recurrente considera que *“... nada en el arte previo habría hecho que la persona medianamente versada en la materia llegara inmediatamente a la materia reclamada, pues los anticuerpos reclamados y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC.”*

Por todo lo expuesto anteriormente, la recurrente considera que *“... a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D4, D5 y D6. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el proceso aquí reclamado.”*

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

a. Respecto al alcance de la materia reclamada.

Frente a la afirmación de la recurrente según la cual la materia reclamada en la reivindicación independiente 1 corresponde exclusivamente a anticuerpos quiméricos que se unen a CD37 humano, este Despacho advierte que la materia reclamada no solo comprende los anticuerpos quiméricos señalados por la accionante sino que además incluye proteínas de fusión con un dominio de unión al receptor de inmunoglobulina G que se caracterizan porque presentan:

- Regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón (SEQ ID NO: 2 y 4, respectivamente),
- Un segmento de la región constante de una cadena pesada de una inmunoglobulina G1 humana (SEQ ID NO: 24) y,
- Un segmento de la región constante de cadena ligera kappa humana (SEQ ID NO: 26).

Asimismo, es oportuno aclarar que la materia reclamada en las reivindicaciones independientes 2 y 4 corresponde a proteínas de fusión con un dominio de unión al receptor de inmunoglobulina G que se caracterizan por regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón (SEQ ID NO: 2 y 4), que comprenden : a.) un segmento de la región constante de una cadena pesada de una inmunoglobulina G1 humana fusionado con un dominio de unión quimérico en la región constante de una cadena pesada y b.) un segmento de la región constante de cadena ligera kappa humana fusionado con un dominio de unión quimérico, en donde además se efectuaron las siguientes mutaciones específicas (G236A), (S239D) y (I332E) en el segmento de la



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

región constante de una cadena pesada de una inmunoglobulina G1 humana. Lo anterior, se deduce de la comparación de las estructuras primarias de las regiones constante de cadenas pesadas y ligeras de los constructos reclamados en las reivindicaciones independientes 1, 2 y 4, mediante el alineamiento múltiple de las secuencias (SEQ ID NO: 24, 28 y 32) y (SEQ ID NO: 26, 30 y 34) .

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment	
WO2009019312_28	AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGGTTY
WO2009019312_32	AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGGTTY
WO2009019312_24	-----
WO2009019312_28	NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTSTVTVSSASTK
WO2009019312_32	NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQGTSTVTVSSASTK
WO2009019312_24	-----ASTK

WO2009019312_28	GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
WO2009019312_32	GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
WO2009019312_24	GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS

	(G236A) (S239D)
WO2009019312_28	LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVF
WO2009019312_32	LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVF
WO2009019312_24	LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
	*****.**. **
WO2009019312_28	LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
WO2009019312_32	LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
WO2009019312_24	LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

	(I332E)
WO2009019312_28	VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPKEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
WO2009019312_32	VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPKEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
WO2009019312_24	VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN

WO2009019312_28	QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
WO2009019312_32	QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
WO2009019312_24	QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN

WO2009019312_28	VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
WO2009019312_32	VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
WO2009019312_24	VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment	
WO2009019312_26	-----
WO2009019312_34	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVYSYLAWYQQKQKSPQLLVSAFTLAEGVPS
WO2009019312_30	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVYSYLAWYQQKQKSPQLLVSAFTLAEGVPS
WO2009019312_26	-----TVAAPSVFIFPP
WO2009019312_34	RFGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHHSDNPWTFGGGTELEIKRTVAAPSVFIFPP
WO2009019312_30	RFGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHHSDNPWTFGGGTELEIKRTVAAPSVFIFPP

WO2009019312_26	SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT
WO2009019312_34	SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT
WO2009019312_30	SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT

WO2009019312_26	LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
WO2009019312_34	LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
WO2009019312_30	LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

b. Respecto al análisis de patentabilidad.

- Requisito de novedad.

En lo que respecta al análisis del requisito de novedad de la materia reclamada este Despacho concluye que no existe ningún anticuerpo quimérico, anticuerpo humanizado

Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

o proteína de fusión divulgado en los documentos D4, D5 o D6 que enseñe todas y cada una de las secuencias de aminoácidos de las cuatro regiones/cadenas que caracterizan los anticuerpos quiméricos de las reivindicaciones independientes 1, 2 y 4, por lo tanto, la materia reclamada cumple el requisito de novedad.

- **Requisito de nivel inventivo.**

Con relación a los argumento de la recurrente referente a la identificación del estado de la técnica más cercano a la materia reclamada, este Despacho reitera que aunque el documento D5 hace referencia a un anticuerpo G28-1 Mab proveniente de *Mus musculus* (ratón) y varias proteínas de fusión G28-1 caracterizada porque los fragmentos de las regiones variables de inmunoglobulina de cadena única (scFv) son del anticuerpo murino G28-1 (Pág. 76, tabla 71), el antecedente no precisa la secuencia de aminoácidos que conforman el anticuerpo G28-1 Mab, por lo que la comparación de las características técnicas entre la materia reclamada y el anticuerpo G28-1 Mab divulgado del documento D5 supondría que la secuencia peptídica del anticuerpo estuviese conformada en sus regiones variables de cadena pesada y ligera por las SEQ ID NO: 310 y 312, tal y como se muestra a continuación mediante el alineamiento múltiple de las secuencias (SEQ ID NO: 2 de la solicitud vs 310 del documento D5) y (SEQ ID NO: 4 de la solicitud vs 312 del documento D5).

```
CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

WO2009019312_2      AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMNWVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGGTTY
US20050136049A1_310 AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMNWVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGGTTY
*****
WO2009019312_2      NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGVGPMDYWGQGTSTVTVSS--
US20050136049A1_310 NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSGVGPMDYWGQGTSTVTVSSDQ
*****

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

US20050136049A1_312  MVSTAQFLGLLLLLWLTGGRCDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVYSYLAWYQQKQ
WO2009019312_4      -----DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVYSYLAWYQQKQ
*****
US20050136049A1_312  GKSPQLLVSFAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHHSDNPWTFGG
WO2009019312_4      GKSPQLLVSFAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHHSDNPWTFGG
*****
(G108R)
US20050136049A1_312  GTELEIKGGGGSGGGSGGGSS
WO2009019312_4      GTELEIKR-----
*****
```

Sin embargo, este Despacho advierte que la secuencia del anticuerpo G28-1 Mab no se puede inferir directamente partir de las enseñanzas del documento D5, y aún bajo el supuesto de que las regiones variables del anticuerpo G28-1 Mab correspondieran a las SEQ ID NO: 310 y 312 de documento D5, su comparación indica que además de las diferencias técnicas reconocidas en la Resolución No. 86908 del 19 de enero de 2017, es decir, que el polipéptido reclamado presentan regiones constantes de cadena ligera y pesada de origen humano, mientras que en el anticuerpo divulgado en el documento D5 son murinas, existe una diferencia técnica adicional consistente en una mutación (G108R) el aminoácido 108 de la SEQ ID NO: 4; y que aunque esta mutación no hace parte de las regiones determinante de la complementariedad (CDRs), se hace necesario que en el análisis del requisito de nivel inventivo se:

- a.) reconozca la sustitución (G108R) el aminoácido 108 de la SEQ ID NO: 4 como diferencia técnica entre la materia reclamada y el anticuerpo G28-1 Mab revelado en el documento D5 y además
- b.) se evalué la existencia o no de un efecto técnico asociado a esta diferencia técnica.

Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

i. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Ahora bien, para continuar con evaluación de la pertinencia en la selección del estado de la técnica más cercano a la materia reclamada es necesario revisar el objeto técnico del documento D5, el cual consiste en el desarrollo de proteínas de fusión que presentan: en sus regiones constante de cadena pesada y ligera dominios de unión a inmunoglobulina parcialmente humanos y en las regiones variables de cadena pesada y ligera, fragmentos de las regiones variables de inmunoglobulina de cadena única (scFv) de anticuerpos murinos, y el efecto en la actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y pro-apoptótica de la inmunoglobulina G (IgG1, IgG2 y IgG3) empleada en su elaboración (figuras 25, 26, 28, 33, 34, 35), es decir, que aunque el documento D5 revele un anticuerpo G28-1 Mab proveniente de *Mus musculus* (ratón) y este comparta algunas de las características técnicas estructurales de la materia reclamada en la reivindicaciones independientes 1, 2 y 4 el objeto técnico del documento, dista significativamente del problema técnico objetivo planteado en la solicitud, por lo que este Despacho concluye que este documento no es relevante para afectar la patentabilidad de la materia reclamada.

ii. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

En relación con los argumentos de la accionante frente las diferencias entre las características técnicas esenciales entre la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 2 y 4 y la materia divulgada en el documento D5 (definido como el documento del estado de la técnica más cercano a la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 2 y 4), este Despacho concluye que las diferencias técnicas estructurales del anticuerpo G28-1 Mab respecto a la materia reclamada en reivindicaciones independientes son :

Respecto a la reivindicación 1.

- Una mutación en el aminoácido 108 (G108R) de la SEQ ID NO: 4.
- La totalidad de la secuencia peptídica de la región constante de cadena pesada identificada en la solicitud como SEQ ID NO: 24.
- La totalidad de la secuencia peptídica de la región constante de cadena ligera identificada en la solicitud como SEQ ID NO: 26.

Respecto a la reivindicación 2.

- Una mutación en el aminoácido 108 (G108R) de la SEQ ID NO: 4.
- La totalidad de la secuencia peptídica de la región constante de cadena pesada identificada en la solicitud como SEQ ID NO: 28.
- La totalidad de la secuencia peptídica de la región constante de cadena ligera identificada en la solicitud como SEQ ID NO: 32

Respecto a la reivindicación 4.

- Una mutación en el aminoácido 108 (G108R) de la SEQ ID NO: 4.
- La totalidad de la secuencia peptídica de la región constante de cadena pesada identificada en la solicitud como SEQ ID NO: 30.
- La totalidad de la secuencia peptídica de la región constante de cadena ligera identificada en la solicitud como SEQ ID NO: 34.

Asimismo, es oportuno señalar que de ser el documento D5 el estado de la técnica más cercano a la invención, es necesario reconsiderar cual sería la materia divulgada en el antecedente más cercana a la materia reclamada en la solicitud, puesto que esta



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

correspondería una de las proteínas de fusión G28-1 y no el anticuerpo G28-1 Mab, como se indicó en la Resolución No. 86908 del 19 de enero de 2017, toda vez que las proteínas de fusión G28-1 reveladas en el documento D5 comprenden los mismos fragmentos de regiones variables de inmunoglobulina de cadena única (scFv) del anticuerpo murino G28-1 Mab, pero además comprenden algunas regiones constantes de cadena pesada humana, tal y como se muestra en el alineamiento múltiple de las secuencias (SEQ ID NO: 24 de la solicitud vs 24 del documento D5)

```
CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

US_2005_0136049_A1_374      MVSTAQFLGLLLLLWLTGGRCDIQMTQSPASLSASVGETVTTITCRTSENVY
WO2009019312_24            -----

US_2005_0136049_A1_374      SYLAWYQQKQKGKSPQLLVSFAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKISSLQP
WO2009019312_24            -----

US_2005_0136049_A1_374      EDSGSYFCQHSDNPWTFGGGTELEIKGGGSGGGGSGGGSSAVQLQQS
WO2009019312_24            -----ASTKGPSVFPLA
                               .. ... : :

US_2005_0136049_A1_374      GPESEKPGASVKISKASGYSFTGYNMNVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGG
WO2009019312_24            PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN-----
                               .....*... :.* ...* ...*

US_2005_0136049_A1_374      TTYNRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWG
WO2009019312_24            -----SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
                               ..:** . :.* :.* ..* *.*.* :*:*.* *

US_2005_0136049_A1_374      ----QGTSVTVSSDQEPKSSDKTHTCPPSSAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
WO2009019312_24            NVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
                               : :...*.. *****.....*****

                               (Región constante de cadena pesada proveniente inmunoglobulina G1)

US_2005_0136049_A1_374      LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
WO2009019312_24            LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
                               *****

US_2005_0136049_A1_374      RVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
WO2009019312_24            RVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
                               *****

US_2005_0136049_A1_374      LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
WO2009019312_24            LPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD
                               *****.*:*****

US_2005_0136049_A1_374      DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
WO2009019312_24            DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                               *****
```

Sin embargo, el documento D5 no hace referencia explícita a que la combinación de un segmento de cadena kappa en la región constante de cadena ligera con un segmento de la cadena pesada IgG1 humana, sea útil para mejorar la actividad pro-apoptótica de las células B, tal y como lo divulga la solicitud.

Lo anterior, dado que la única mención que hace el documento D5 a la posibilidad de esta combinación en un anticuerpo es un aparte que señala que en el estado de la técnica se conocía sobre la existencia “... de un anticuerpo monoclonal quimérico específico para CD20, que consiste en la regiones variables de la cadenas pesada y ligera con origen en ratón, fusionadas a las regiones constantes de la cadena pesada IgG1 humana y de la cadena ligera kappa humana”, de manera similar al constructo reclamado en la reivindicación 1. Pero el mismo documento D5 aclara sobre el anticuerpo monoclonal quimérico específico para CD20 que “(...) el anticuerpo retuvo la unión a CD20, la capacidad de mediar ADCC y de fijar complemento con el procedimiento de humanización... y que el mecanismo de actividad antitumoral de rituximab, discutido anteriormente, es una combinación de varias actividades, incluyendo ADCC, fijación de complemento y desencadenamiento de señales que fomentan la apoptosis en células B malignas, aunque el gran tamaño de rituximab previene la difusión óptima de la molécula en tejidos linfoides que contienen células B malignas, lo que limita de esta manera estas

Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

actividades antitumorales". Es decir, el documento D5 no hace referencia a un posible incremento en la actividad pro-apoptótica de las células B.

iii. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Respecto a los argumentos de la recurrente sobre efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial, esta Oficina concluye que el proceso de humanización de los distintos anticuerpos murinos no altera significativamente la capacidad de inducir actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (Pág. 139, Ej. 5), pero sí disminuye de manera significativa la actividad pro-apoptótica de los constructos obtenidos exceptuando aquellos anticuerpos quiméricos o proteínas de fusión que se caracterizan porque presentan: a.) regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón (SEQ ID NO: 2 y 4), b.) un segmento de la región constante proveniente de una cadena pesada de una inmunoglobulina G1 y c.) un segmento kappa en la región constante de cadena ligera. Por lo tanto, los anticuerpos quiméricos o proteínas de fusión del grupo A presentan una actividad pro-apoptótica mejorada al ser comparado con constructos similares de los grupos B, C, D, H, J y K (Págs. 140 y 167, Ej. 6 y Fig. 6) y dado que las diferencia técnicas entre los anticuerpos quiméricos de los grupos A, B, C, D, H, J y K son esencialmente en las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) tal y como se muestra en el alineamiento múltiple de las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de los grupos A vs B (SEQ ID NO: 2 vs 6 de la solicitud) y (SEQ ID NO: 4 vs 12 de la solicitud).

```
CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

WO_2009_019312_2      AVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWVKQNNGKSLEWIGNIDPYYGGTTY
WO_2009_019312_6      AVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTGYNMNWVRQAPQGLEWMGNIDPYYGGTTY
*****.*.:***:***:*****:*  *:***:*****
WO_2009_019312_2      NRKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYWGQTSVTVSS
WO_2009_019312_6      NRKFKGRVTLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARSVGPMDYWGQTLVTVSS
*****:*****.*.***.*.*****
WO_2009_019312_4      DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENVSYLAWYQQKQKSPQLLVSAFTLAEGVPS
WO_2009_019312_12     DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRTSENVSYLAWYQQKPKAPKLLVSAFTLAEGVPS
*****:*****:*****.*.:*****
WO_2009_019312_4      RFSGSGSGTQFSLKISSLPEDSGSYFCQHHSDNPWTFGGGTELEIKR
WO_2009_019312_12     RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQHHSDNPWTFGQGTKVEIKR
*****:*.*****.:*****.*.:****
```

Es posible concluir que el incremento que la actividad pro-apoptótica de los anticuerpos del grupo A no solo depende del proceso de humanización de los anticuerpos murinos, sino que además depende de la combinación específica de las regiones de variables de cadena pesada y ligera (SEQ ID NO: 2 y 4) con las regiones constantes de cadena ligera y pesada (SEQ ID NO: 24 y 26).

Además, esta Oficina considera que le asiste razón a la accionante en el sentido que las diferencias en las estructuras primarias de los anticuerpos quiméricos mAb 37.1 (A0 y A2) incrementan el % de supresión de Células B, al ser comparado con otros anticuerpos humanizados como el Rituximab, que se caracterizan porque presentan un segmento de una inmunoglobulina G1 en la región constante de la cadena pesada y un segmento kappa en la región constante de la cadena ligera, tal y como muestra en el alineamiento múltiple de las secuencias de la regiones constantes de cadena pesada y ligera (SEQ ID NO: 24 de la solicitud vs secuencia de la cadena pesada del Rituximab) y (SEQ ID NO: 26 de la solicitud vs secuencia de la cadena ligera del Rituximab).

```
CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

Rituximab              QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSY
WO2009019312_24      -----
```

Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

Rituximab WO2009019312_24	NQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVS -----
Rituximab WO2009019312_24	(Región constante de cadena pesada proveniente inmunoglobulina G1) A ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS - ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS *****
Rituximab WO2009019312_24	SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLG *****:*****
Rituximab WO2009019312_24	GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY *****
Rituximab WO2009019312_24	NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE *****:
Rituximab WO2009019312_24	ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR *:*****
Rituximab WO2009019312_24	WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *****
CLUSTAL 2.1 multiple	sequence alignment
Rituximab WO2009019312_26	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPIYATSNLASGVPVR -----
Rituximab WO2009019312_26	FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPS ----- TVAAPSVFIFPPS *****
Rituximab WO2009019312_26	(Región constante de cadena ligera kappa) DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT *****
Rituximab WO2009019312_26	SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC *****

Por lo que esta Oficina concluye a partir de los datos experimentales (Ej. 9 y 10), que el anticuerpo o proteína de fusión reclamado en la reivindicación 1 (A0) presenta un efecto técnico pro-apoptótico mejorado frente a los anticuerpos humanizados como Rituximab (Inmunoglobulina (Ig) constituida por las regiones constantes de las Ig de clase G y subclase 1 (IgG1) humanas y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas) y que este efecto esta asociado a las 4 mutaciones en la región constante de cadena pesada de la (IgG1) humana.

Sobre esta afirmación de la recurrente según la cual la combinación específica de las características técnicas esenciales de los anticuerpos quiméricos A0, A2 y A4, este Despacho reitera que la combinación específica de las características técnicas esenciales de las reivindicaciones independientes 1, 2 y 4 sí determinan las propiedades de los anticuerpos del grupo A reivindicados y que la actividad pro-apoptótica de dichos anticuerpos es mayor en comparación a otros anticuerpos quiméricos y/o las versiones humanizadas caracterizadas porque presentan un segmento de una inmunoglobulina G1 en la región constante de la cadena pesada y un segmento kappa en la región constante de la cadena ligera.

iv. Deducir el problema técnico a solucionar.

Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

Respecto a la afirmación de la recurrente según la cual este Despacho falla durante el desarrollo del método problema-solución para la comprobación de la falta de nivel inventivo puesto que incluyó parte de la solución proporcionada por la invención dentro del problema técnico, esta Oficina considera que le asiste razón a la recurrente cuando afirma que se incluyeron elementos técnicos de la solución, al definir el problema técnico objetivo, puesto que efectivamente se incluyeron en el problema técnico objetivo la modificación de las regiones constantes de cadena ligera y de cadena pesada del anticuerpo anti-CD37 G28.1 que corresponde la solución técnica propuesta en la solicitud.

- v. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

Sobre la sugerencia o motivación razonable para combinar las enseñanzas de los documentos D5 y D6 para la reivindicación 1, y de los documentos D5 y D4 para las reivindicaciones independientes 2 y 4, esta Oficina aclara que contrario a lo afirmado en la Resolución No. 86908 del 19 de enero de 2017, las parejas documentales no anticipan la totalidad de las características técnicas estructurales de la materia reclamada en las reivindicaciones independientes 1, 2 y 4, específicamente las parejas documentales no revelan:

Características técnicas esenciales de la materia reclamada en la reivindicación 1 no anticipadas por la pareja documental D5 y D6.

- Una mutación en el aminoácido 108 (G108R) de la SEQ ID NO: 4.
- La región constante de cadena pesada identificada como SEQ ID NO: 24.
- La región constante de cadena ligera identificada como SEQ ID NO: 26.

Características técnicas esenciales de la materia reclamada en la reivindicación 2 no anticipadas por la pareja documental D5 y D4.

- Una mutación en el aminoácido 108 (G108R) de la SEQ ID NO: 4.
- La región constante de cadena pesada identificada como SEQ ID NO: 28.
- La región constante de cadena ligera identificada como SEQ ID NO: 30.

Características técnicas esenciales de la materia reclamada en la reivindicación 4 no anticipadas por la pareja documental D5 y D4.

- Una mutación en el aminoácido 108 (G108R) de la SEQ ID NO: 4.
- La región constante de cadena pesada identificada como SEQ ID NO: 32.
- La región constante de cadena ligera identificada como SEQ ID NO: 34.

Es decir, los documentos del estado de la técnica empleados para afectar el requisito de nivel inventivo de la solicitud: a.) no anticipan la totalidad de las características técnicas esenciales de la materia reclamada de ninguna de las reivindicaciones independientes y b.) son silenciosos sobre el efecto pro-apoptótico de la combinación específica de un segmento de la región constante proveniente de una cadena pesada de una inmunoglobulina G1, un segmento de cadena kappa en la región constante de cadena ligera y las regiones variables de cadena ligera y pesada de SEQ ID NO: 2 y 4.

En conclusión, las características técnicas esenciales de la materia reclamada en las reivindicaciones independientes 1, 2 y 4 y sus reivindicaciones dependientes 3 y 5 a 12 no pueden ser anticipadas por las enseñanzas solas o en conjunto de las parejas

Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

documentales D5 y D6 o D5 y D4 respectivamente, y por lo tanto no se pueden considerar como adecuadas para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Ahora bien, este Despacho considera procedente hacer una nueva revisión del estado de la técnica para confirmar si la materia reclamada en las reivindicaciones independientes 1, 2 y 4 y sus reivindicaciones dependientes 3 y 5 a 12 cumplen o no con los requisitos de patentabilidad previamente objetados, es decir, si la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio allegado el 10 de octubre de 2016 cumple con el requisito de nivel inventivo. Por lo que se hace necesario revisar el alcance de la materia reclamada de las reivindicaciones independientes 1, 2 y 4, para determinar nuevamente el estado de la técnica más cercano a misma, de acuerdo con las consideraciones previas.

Tal y como se había discutido la reivindicación 1 reclama anticuerpos quiméricos y/o proteínas de fusión que se caracterizan por regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón (SEQ ID NO: 2 y 4) unidas a un segmento de la región constante de una cadena pesada de una inmunoglobulina G1 (SEQ ID NO: 24) y un segmento de la región constante de cadena ligera kappa (SEQ ID NO: 26) y las reivindicaciones independientes 2 y 4 reclaman proteínas de fusión que se caracterizan por las mismas regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón (SEQ ID NO: 2 y 4) de la reivindicación 1, pero presentan en la región constante de una cadena pesada un segmento de inmunoglobulina G1 fusionado con un dominio de unión a inmunoglobulina quimérico (SEQ ID NO: 28 y 32, respectivamente) y en la región constante de cadena ligera un segmento de cadena kappa fusionado con un dominio de unión a inmunoglobulina quimérico (SEQ ID NO: 30 y 34, respectivamente).

Por lo que en la nueva revisión del estado de la técnica considero tanto la combinación de las regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón SEQ ID NO: 2 y 4 (incluyendo la mutación en el aminoácido 108 (G108R) de la SEQ ID NO: 4), como el fragmento cristalizante (Fc) de los anticuerpos quiméricos o proteínas de fusión conformado por el segmento de la región constante de una cadena pesada de una inmunoglobulina G1 (SEQ ID NO: 24) y el segmento de la región constante de cadena ligera kappa (SEQ ID NO: 26) para la reivindicación 1.

Del mismo modo, para las reivindicaciones independientes 2 y 4 debe considerar nuevamente la combinación de las regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón SEQ ID NO: 2 y 4 (incluyendo la mutación en el aminoácido 108 (G108R) de la SEQ ID NO: 4 y el fragmento cristalizante (Fc) de las proteínas de fusión Conformado por el segmento de inmunoglobulina G1 fusionado con un dominio de unión a inmunoglobulina quimérico (SEQ ID NO: 28 y 32, respectivamente) y en la región constante de cadena ligera un segmento de cadena kappa fusionado con un dominio de unión a inmunoglobulina quimérico (SEQ ID NO: 30 y 34, respectivamente).

Ahora bien, una vez revisado el estado de la técnica para la materia reclamada se advierte la existencia de los siguientes documentos: US2005/0158826 (SEQ ID 10), JP2006512891 (SEQ ID 26), WO2006/067112 (SEQ ID 125), US2003/0157054 (SEQ ID 41), US2005/0244418 (SEQ ID 41), US6969517 (SEQ ID 41) y JP2004533248 (SEQ ID 41), los cuales divulgan anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y proteínas de fusión con secuencias que presentan un porcentaje de identidad y cobertura del 100% respecto a la SEQ ID NO: 24 de la solicitud, sin embargo, ninguno de los documentos revela que estas secuencias estén asociadas a un segmento de la región constante de cadena ligera kappa y/o a las regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón (SEQ ID NO: 2 y 4), por lo que es posible concluir que ni la estructura del fragmento cristalizante (Fc) de los anticuerpos quiméricos o proteínas de fusión (SEQ ID NO: 24 y 26) ni las regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

(SEQ ID NO: 2 y 4) había sido divulgada en el momento de la invención. Por lo anterior, este Despacho concluye que la estructura de los productos reclamados por las reivindicaciones 1, 2 y 4 no puede ser anticipada por la combinación de dos documentos del estado de la técnica y en consecuencia la materia de las reivindicaciones independientes 1, 2 y 4 y sus reivindicaciones independientes 3 y 5 a 12 cumplen con el requisito de nivel inventivo puesto que su estructura al no poder ser deducida por el técnico medio en la materia corresponde a una estructura inesperada, y le confiere por sí misma el nivel inventivo.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución 86908 del 16 de diciembre de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPOS ANTI-CD37 DERIVADOS DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL MURINO”

Clasificación IPC: C07K 16/28, A61P 35/02, C12N 5/00 y A61K 39/395.

Reivindicación(es): 1 a 12 incluida(s) en el radicado bajo el No 10014090 del 10 de octubre de 2016, según anexo 1.

Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

Domicilio(s): Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, INGELHEIM AM RHEIN RHEINLAND-PFALZ, Alemania.

Inventor(es): KARL HEINZ HEIDER, ERIC BORGES y ELINBORG OSTERMAN.

Prioridad(es) N° 09/08/2007, EP 07114128.7.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2008/060464. **Fecha:** 9 de febrero de 2010.

Vigente desde: 9 de febrero de 2010.

Hasta: 9 de febrero de 2030.

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.



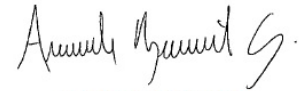
Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 22 de abril de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

ANEXO 1
REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un anticuerpo quimérico que se une a CD37 humano que se define por:
 - i) una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 2;
 - ii) una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 4;
 - iii) una región constante de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 24; y
 - iv) una región constante de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 26.
2. Un anticuerpo quimérico que se une a CD37 humano que se define por:
 - i) una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 2;
 - ii) una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 4;
 - iii) una región constante de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 28; y
 - iv) una región constante de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 30.
3. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que dicho anticuerpo tiene una combinación de sustituciones en las posiciones 239 y 332, donde dichas sustituciones son I332E y S239D.
4. Un anticuerpo quimérico que se une a CD37 humano que se define por:
 - i) una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 2;
 - ii) una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 4;
 - iii) una región constante de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 32; y
 - iv) una región constante de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 34.
5. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que dicho anticuerpo tiene una combinación de sustituciones en las posiciones 236, 239 y 332, donde dichas sustituciones son S239D, I332E y G236A.
6. Una molécula de ADN que comprende:
 - i) una región que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene la secuencia SEQ ID NO: 1, fusionada con una región que codifica una región constante de cadena pesada humana de tipo IgG1 que tiene la secuencia SEQ ID NO:23;
 - ii) una región que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene la secuencia SEQ ID NO:3, fusionada con una región que codifica una región constante de cadena ligera humana kappa que tiene la secuencia SEQ ID NO:25.
7. Una molécula de ADN que comprende:
 - i) una región que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo de acuerdo con las Reivindicaciones 2 o 3 que tiene la secuencia SEQ ID NO: 1, fusionada con una región que codifica una región constante de cadena pesada humana de tipo IgG1 que tiene la secuencia SEQ ID NO:27;
 - ii) una región que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo de acuerdo con las Reivindicaciones 2 y 3 que tiene la secuencia SEQ ID NO:3, fusionada con una región que codifica una región constante de cadena ligera humana kappa que tiene la secuencia SEQ ID NO:29.
8. Una molécula de ADN que comprende:
 - i) una región que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo de acuerdo con las Reivindicaciones 4 o 5 que tiene la secuencia SEQ ID NO: 1, fusionada con una región que codifica una región constante de cadena pesada humana de tipo IgG1 que tiene la secuencia SEQ ID NO:31;



Resolución N° 7048

Ref. Expediente N° 10014090

ii) una región que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo de acuerdo con las Reivindicaciones 4 o 5 que tiene la secuencia SEQ ID NO:3, fusionada con una región que codifica una región constante de cadena ligera humana kappa que tiene la secuencia SEQ ID NO:33.

9. Un vector de expresión que contiene una molécula de ADN de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 8.

10. Una célula anfitriona aislada que porta uno o más vectores de acuerdo con la Reivindicación 9.

11. Un método para producir un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que comprende transfectar una célula anfitriona de mamífero con uno o más vectores de la Reivindicación 9, cultivar la célula anfitriona y recuperar y purificar el anticuerpo.

12. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo uno o más anticuerpos anti-CD37 de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

