

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Señor
TEVA PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY LTD

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“POLIPÉPTIDO DE FUSIÓN QUE COMPRENDE UN PRIMER DOMINIO DIRIGIDO A UN ANTÍGENO ASOCIADO A LA SUPERFICIE CELULAR Y UN SEGUNDO DOMINIO QUE COMPRENDE INTERFERÓN A 2B AGLICOSILADO”***.

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/AU2015/050654.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de octubre de 2015.

PRIORIDAD: AU 2014904326 29 de octubre de 2014.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 24 de julio de 2019, bajo el número NC2017/0004318, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 17 del radicado N° NC2017/0004318 del 24 de julio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de disminuir la toxicidad debido a la actividad “inespecífica” de fármacos basados en IFN, manteniendo al mismo tiempo el efecto terapéutico “específico (*on-target*)” de tales fármacos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende un interferón α 2b (IFN α 2b) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutación(es) atenuante(s) seleccionadas del grupo que consiste de L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es concisa, toda vez que reclama un polipéptido de fusión que comprende dos dominios estructurales, en donde el primer dominio es un anticuerpo, sin embargo no se menciona ninguna característica funcional de este como lo es la mención de su antígeno de unión, en tanto que el segundo dominio corresponde a una molécula de interferón $\alpha 2b$, en donde dicha molécula se define mediante el término “aglicosilado” con relación a una SEQ ID NO: 1, el cual se considera ambiguo, porque no permite establecer de manera precisa donde ocurre la modificación en la molécula, que de acuerdo con el capítulo descriptivo resulta de la sustitución de la posición 106 por alguno de los aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en: A, S, V, G, E, R, N, D, C, Q, H, I, L, M, F, W, Y, P o S; o mediante la eliminación de dicha posición, dicha característica es esencial para definir la invención, toda vez que permite establecer con precisión la estructura del objeto reclamado. Se sugiere al solicitante hacer referencia de manera explícita a las características técnicas estructurales mediante las que se define la molécula aglicosilada, dichas características se encuentran en las reivindicaciones dependientes 2 y 3.
- Las reivindicaciones 1 y 4 no son claras ya que presentan errores de redacción, porque se refieren a un polipéptido de dos dominios en el que el segundo dominio es un interferón $\alpha 2b$, sin embargo, se incluye la expresión: *“una secuencia de aminoácidos modificada por las mutación(es) atenuante(s) seleccionadas del grupo que consiste de (...)”* que no se encuentra relacionada a ninguna secuencia de acuerdo a su redacción, por lo que podría hacer referencia a una secuencia diferente de la SEQ ID NO: 1 o 2. Se sugiere al solicitante mejorar la redacción de la reivindicación para que pueda entenderse de manera explícita a partir de la lectura de la reivindicación que dichas mutaciones se encuentran sobre la SEQ ID NO: 1 o 2.
- Las reivindicaciones 1 y 4 no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que se refieren a un polipéptido de fusión que comprende dos dominios estructurales siendo el segundo dominio una molécula de interferón $\alpha 2b$, la cual se define como modificada por mutaciones, que se seleccionan de un grupo de hasta 72 diferentes modificaciones, sin embargo, las moléculas exploradas en el capítulo descriptivo no presentan mutaciones triples, cuádruples o delecciones de cinco aminoácidos contiguos, ya que únicamente se evidencian moléculas de IFN $\alpha 2b$ con una mutación seleccionada de: una sustitución de la posición 33 por un aminoácido A, una sustitución de la posición 144 por alguno de los aminoácidos D, H, I o N o una sustitución de la posición 145 por los aminoácidos D, G, K, N o Q. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas en la solicitud.
- La reivindicación 6 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción, ya que se refiere al primer dominio de la proteína de fusión que corresponde a un anticuerpo señalando el antígeno de unión del mismo, en donde la reivindicación contempla una multiplicidad de anticuerpos que pueden unirse hasta a 65 posibles antígenos, sin embargo la solicitud solo ha explorado tres anticuerpos como primer dominio de una proteína de fusión, los cuales se unen a los antígenos CD38, CD138 o HLA. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas en la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

- La reivindicación 15 no es clara y presenta errores de redacción, ya que se refiere a un vector mediante la expresión: “*comprende uno o más del polinucleótido*” la cual se refiere a una opción en plural que está restringida a continuación de un objeto en singular. Se sugiere al solicitante mejorar la redacción de la reivindicación evitando el uso de términos ambiguos o imprecisos como “*uno o más*” y sustituyéndolos por términos precisos o rangos concretos.
- La reivindicación 16 no es clara, ya que se refiere a una célula que no se encuentra definida en términos de una línea celular. Se sugiere al solicitante encabezar adecuadamente la reivindicación.

3.2 Descripción (Art. 28 Decisión 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reivindica una proteína de fusión que comprende dos dominios en donde el primer dominio es un anticuerpo y el segundo dominio es una molécula de IFN $\alpha 2b$ SEQ ID NO: 1, la cual es aglicosilada, dicho IFN $\alpha 2b$ puede comprender una selección de hasta 72 posibles mutaciones, sin embargo únicamente puede evidenciarse un desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas de una proteína de fusión cuyo primer dominio comprende un anticuerpo de unión a alguno de los antígenos: CD38, CD138 y HLA, cuyo segundo dominio comprende un IFN $\alpha 2b$ (SEQ ID NO: 1) que comprende una mutación que elimina un sitio de glicosilación en la posición 106 mediante una delección de este o una sustitución por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste de: A, S, V, G, E, R, N, D, C, Q, H, I, L, M, F, W, Y, P o S; la SEQ ID NO: 1, y comprende además una mutación ya sea en la posición 33 por un aminoácido A, en la posición 144 por alguno de los aminoácidos D, H, I o N o en la posición 145 por los aminoácidos D, G, K, N o Q. De acuerdo a lo anterior, no es posible establecer que una estructura como la reivindicada tenga alguna bioactividad asociada y se encuentre dentro del alcance de lo explorado en la presente solicitud.

4. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND.

Afirma el opositor que: *“la solicitud carece de concisión pues, a pesar de contar con 19 reivindicaciones, éstas no definen específicamente las características técnicas del polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$), que incluye una cantidad no determinada de compuestos pues a pesar que menciona la secuencia SEQ ID NO 1, la reivindicación 1 se encuentra definida a partir de una selección de mutación o mutaciones opcionales (combinatoria) en diferentes posiciones y con diferentes sustituyentes, por lo cual el número de opciones posibles excede lo divulgado y no permite su reproducibilidad.”*

Agrega el opositor que: *“la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad, por cuanto no se definen las secuencias de cada segmento de la proteína, tales como el primer dominio, el cual comprende un anticuerpo o porción de unión al antígeno que no se encuentra especificado, tal como se puede observar de la lectura de la reivindicación principal” ya que “las únicas definiciones incluidas en las reivindicaciones sobre el primer dominio obedecen a funcionalidades en donde se puede unir al antígeno del grupo que consiste de CD38, CD138, ligando-RANK, HM1.24, CD56, CS1, CD20, CD74, IL- 6R,*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Blys (BAFF), BCMA, HLA-SR, HLA-DR, quinínógeno, beta2 microglobulina, FGFR3, ICAM-1, matriptasa, CD52, EGFR, GM2, integrina alfa4, IFG-1R, KIR, CD3, CD4, CD8, CD24, CD44, CD69, CD71, CD79, CD83, CD86, CD96, HLA, PD-1, ICOS, CD33, CD115, CD11c, CD19, CD52, CD14, FSP1, FAP, PDGFR alfa, PDGFR beta, ASGR1, ASGR2, FSP1, RTI140/Ti-alfa, HTI56, receptor de VEGF, CD241 el producto del gen RCHE, CD117 (c-kit) , CD71 (receptor de transferrina), CD36 (receptor de trombospodina), CD34, CD45RO, CD45RA, CD115, CD168, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239 y CD240, tal como lo comprende la reivindicación 6 y otras funcionalidades como la de ser atenuado con ligando polipeptídico que tiene una heterogeneidad reducida y/o una unión a FcRn mejorada y/o una selectividad específica mejorada según lo describe la reivindicación 19” por lo que, “las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante parámetros y variables del estado según se requiera a una condición final.”

Menciona el opositor que: *“La solicitud además falla en sustentar en la descripción todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones debido a que en la misma no se divulgan todas (sic) proteínas de unión y las composiciones reclamadas ya que se incluyen los anticuerpos definidos por su antígeno ya mencionados y por un amplio número de posibles mutaciones así como de agentes adicionales definidos mediante sus propiedades funcionales.”* Por lo que la solicitud falla en cumplir con lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 486

A continuación señala el opositor que: *“la reivindicación 1 establece un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio los cuales incluyen regiones funcionalmente diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función ya que el primer dominio es un anticuerpo y el segundo dominio es un interferón, los cuales, además de ser definidos ampliamente, no tienen similaridad en su estructura y su variación puede ser tal que la actividad, función y estructura divulgada, no tienen un concepto común inventivo, en consecuencia, la solicitud además incumple con el requisito de unidad de invención tal como lo determina el Art. 25 de la D. 486.”*

Además, argumenta el opositor que *“la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados anteriormente a la fecha de presentación de la solicitud en estudio:”*

- WO 2013/059885 “Polypeptide constructs and uses thereof”; con fecha 2013-05-02.
- US2013230517 A1 “Engineered Antibody-Interferon Mutant Fusion Molecules”; con fecha 2013-09-05.

En donde el documento WO2013/059885 *“objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que describe un constructo de polipéptido que comprende un péptido o polipéptido de señalización enlazado a un anticuerpo o fragmento de unión a un antígeno que se une a un antígeno asociado a la superficie celular”* y cita el resumen, además menciona que *“En una modalidad particular, el constructo de polipéptido, o lo que es igual, la proteína de fusión, comprende un ligando aglicosilado atenuado enlazado a un anticuerpo que se une a un antígeno asociado a superficie celular para el tratamiento de tumores; dicho ligando incluye el Interferón $\alpha 2b$ de SEQ ID NO: 3, cuya secuencia es idéntica a la especie silvestre de IFN $\alpha 2b$ y adicionalmente incluye la posibilidad de mutaciones hasta con el 90% de identidad de la secuencia”* citando los Párr. [0024-26]; también menciona que *“todas las mutaciones de atenuación del IFN $\alpha 2b$ que se mencionan en la reivindicación 1 de la solicitud en curso como posibles modificaciones del polipéptido, son divulgadas*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

por dicha anterioridad en la tabla 27.” Por lo que la idea de proveer un polipéptido como el de la reivindicación 1 ya era conocida en el documento WO2013/059885 y la solicitud no cumple con el requisito de novedad.

A continuación se refiere el opositor a la anterioridad US2013230517, la cual *“también objeta la novedad ya que describe una proteína de fusión con un IFNa2b aglicosilado atenuado enlazado a un anticuerpo que se une a un antígeno de superficie celular (ver abstract),”* que permite *“obtener proteínas de fusión con la misma estructura y por lo tanto la misma función que las reivindicadas por la solicitud ya que a la secuencia silvestre de IFNa2b de SEQ ID NO: 13, se le permiten sustituciones de atenuación y mutaciones”* y se refiere a la Tabla 1 que relaciona las mutaciones específicas para dicho documento.

Sostiene el opositor que como *“las características técnicas esenciales de la solicitud corresponden con las mismas determinadas por ambos documentos del estado de la técnica, no puede atribuirse novedad a los polipéptidos de fusión reclamados; adicionalmente, al no presentarse características diferentes y efectos asociados a las mismas de los polipéptidos, composiciones, polinucleótidos, vectores, células y métodos de las reivindicaciones dependientes (2 – 19), no hay razones que permitan identificar un carácter novedoso a lo solicitado.”*

Finalmente el opositor menciona que *“tanto las proteínas de fusión en cuanto a su actividad y estructura, no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud; en consecuencia, con los argumentos dados en el presente escrito, un técnico medio en la materia habría fácilmente derivado las modalidades particulares de la materia de la solicitud, bajo una selección de las características técnicas sugeridas por los documentos del estado de la técnica y por los conocimientos y datos propios empleados por el experto medio en la materia para llegar al objeto reclamado.”*

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de octubre de 2014 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013059885	“Polypeptide constructs and uses thereof”	02 de mayo de 2013
D5	Gunter A., et al., Biochem. J	“Natural human interferon-α2 is O-glycosylated”	01 de junio de 1991

El documento D1¹ divulga un constructo de polipéptido que comprende un péptido o polipéptido ligando de señalización unido a un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo el cual se une a un antígeno asociado a la superficie celular en donde el ligando comprende al menos una sustitución o delección de aminoácido que reduce su potencia sobre células que carecen de la expresión de dicho antígeno (Pág. 1, Resumen).

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2013059885A2/en>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

El documento D5² divulga la identificación y caracterización del interferón humano natural (IFN- α 2) cuya estructura difiere de la de su forma recombinante generada en *E. coli* y un análisis sobre la secuencia de péptidos proteolíticos que demostró una modificación con carbohidratos unidos a O sobre la Thr-106 en el IFN α 2 natural (Pág. 511, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende (...)*” (Radicado N° NC2017/0004318 del 24 de julio de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D5
Un polipéptido de fusión que comprende	Un constructo de polipéptido que comprende (Pág. 161, Rev. 1)	Una proteína IFN- α recombinante humana (Pág. 511, Col. Der. <i>IFN bioassay</i>)
un primer dominio que comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular, y	Un anticuerpo o porción del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular (Pág. 161, Rev. 1)	No se menciona
un segundo dominio, que comprende un interferón α 2b (IFN α 2b) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1, modificado por las mutaciones seleccionadas del grupo que consiste de L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165.	Un péptido o polipéptido de ligando de señalización que comprende al menos una sustitución o delección de aminoácidos que reduce su potencia sobre células que carecen de la expresión del antígeno (Pág. 161, Rev. 1) en donde el polipéptido es IFN α con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 3, 80 a 90, 434 y 435 y comprende al menos una sustitución seleccionada del grupo que cosiste de: R144A (SEQ ID NO:30), R144S (SEQ ID NO:40), R144T (SEQ ID NO:41), R144Y (SEQ ID NO:43), R144I (SEQ ID NO:35), R144L (SEQ ID NO:37), A145D (SEQ ID NO:44), A145H (SEQ ID NO:47), A145Y (SEQ ID NO:58), A145K (SEQ ID NO:49), R33A+YNS (SEQ ID NO:65), R33A (SEQ ID NO: 16) y R144A+YNS (SEQ ID NO:68) (Pág. 161 y 162, Rev. 7 y 8).	Que es una IFN α 2b Expresada en <i>E. coli</i> , y carecen de O-glicosilación en el residuo Thr-106 (Pág. 518, Col. Izq. Párr. [1 y 2])

² Gunther R. ADOLF, et al. (1991). Natural human interferon-alpha 2 is O-glycosylated. Biochem J. 1991 Jun 1; 276(Pt 2): 511–518. doi: 10.1042/bj2760511. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1151121/>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un constructo de polipéptido que comprende un anticuerpo o porción del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular unido a un péptido o polipéptido de ligando de señalización que comprende al menos una sustitución o delección de aminoácidos que reduce su potencia sobre células que carecen de la expresión del antígeno (Pág. 161, Rev. 1).

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el polipéptido es IFN α con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 3, 80 a 90, 434 y 435, en donde la SEQ ID NO: 3 del documento D1 es 100% idéntica a las SEQ ID NO: 1 y 2 de la solicitud (entendiendo que el residuo X de la posición 106 de la SEQ ID NO: 1 se puede sustituir por cualquiera de los aminoácidos existentes) como se evidencia en la Figura 1, y en donde las mencionadas secuencias del documento D1 comprenden al menos una sustitución seleccionada del grupo que consiste de: R144A (SEQ ID NO:30), R144S (SEQ ID NO:40), R144T (SEQ ID NO:41), R144Y (SEQ ID NO:43), R144I (SEQ ID NO:35), R144L (SEQ ID NO:37), A145D (SEQ ID NO:44), A145H (SEQ ID NO:47), A145Y (SEQ ID NO:58), A145K (SEQ ID NO:49), R33A+YNS (SEQ ID NO:65), R33A (SEQ ID NO: 16) y R144A+YNS (SEQ ID NO:68) (Pág. 161 y 162, Rev. 7 y 8).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_1      CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
WO2013059885_3  CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
SEQ_ID_NO_2      CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
*****

SEQ_ID_NO_1      QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
WO2013059885_3  QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVTEPLMKEDSILAVR
SEQ_ID_NO_2      QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGV-ETPLMKEDSILAVR
*****

SEQ_ID_NO_1      KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSRKE
WO2013059885_3  KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSRKE
SEQ_ID_NO_2      KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSRKE
*****
```

Figura 1: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 1 y 2 de la proteína IFN alfa de la solicitud y la SEQ ID NO: 3 (WO2013059885_3) de la proteína IFN alfa del documento D1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el constructo divulgado en el documento D1 consiste en que la solicitud menciona que el segundo dominio comprende un IFN α 2b que es aglicosilado.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la aglicosilación de dicho segundo dominio, en razón a que no se refieren en la reivindicación las características técnicas estructurales que definen a la molécula, específicamente las sustituciones y las posiciones dentro de la SEQ ID NO: 1 del IFN α 2b que permiten obtener una estructura aglicosilada, siendo imposible asociar las pruebas técnicas anexas que se relacionan con secuencias específicas de proteínas de fusión IFN α 2b en las cuales se ha sustituido el sitio de glicosilación T106 por un residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste e: A, S, V, G, E, R, N, D, C, Q, H, I, L, M, F, W, Y, P o S o en las cuales se ha eliminado dicha posición T106 (Pág. 67-137); por lo que, podría incluso obtenerse cualquier proteína de fusión IFN α -anticuerpo aglicosilada sin desarrollar ninguna modificación estructural dentro de la SEQ ID NO:1, únicamente mediante la expresión y purificación en sistemas que carecen de maquinaria de glicosilación (ej. sistemas de expresión procariotas).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína de fusión del documento D1 para obtener una proteína alternativa?

Sin embargo, una proteína IFN- α recombinante humana (Pág. 511, Col. Der. *IFN bioassay*) expresada en *E. coli*, que carece de O-glicosilación en el residuo Thr-106 (Pág. 518, Col. Izq. Párrs. [1 y 2]), ya había sido divulgada en el documento D5, que sugiere como la carencia de dicha O-glicosilación posiblemente no afecte la actividad biológica de la molécula, ya que ensayos anti-virales *in vitro* no muestran una diferencia significativa entre las actividades del IFN- α 2 natural y el IFN- α 2 recombinante (producido en *E. coli*) porque este residuo no está implicado en la unión al receptor, sin embargo, la farmacocinética, la estabilidad o la inmunogenicidad del IFN α 2 puede ser diferente y podría estar influenciada por la glicosilación (Pág. 518, Col. Izq. Párr. [2]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada, emplearía un sistema de expresión de proteínas recombinantes en *E. coli* como el de la proteína IFN- α 2b del documento D5, para expresar una proteína de fusión IFN- α 2b-anticuerpo como la del documento D1, y llegaría así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, el documento D1 divulga:

- El antígeno al que se une el anticuerpo el cual puede seleccionarse del grupo que consiste en: CD38, HM1.24, CD56, CS1, CD20, CD74, IL-6R, Blys (BAFF), BCMA, HLA- SR, Kininogeno, beta 2 microglobulina, FGFR3, ICAM-1, matriptasa, CD52, EGFR, GM2, alpha4-integrin, IFG-1R, KIR, CD3, CD4, CD8, CD24, CD44, CD69, CD71, CD83, CD86, CD96, HLA-DR, PD-1, ICOS, CD33, CD115, CDI lc, CD14, CD52, CD14, FSPI, FAP, PDGFR alfa, PDGFR beta, ASGR1, ASGR2, FSPI, RT1140/Ti-alfa, HTI56, VEGF receptor, CD241 el producto del gen RCHE, CD 117 (c-kit), CD71 (receptor de transferrina), CD36 (receptor de trombospondina), CD34, CD45RO, CD45RA, CD115, CD168, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239 y CD240 (Pág. 162, Rev. 12).
- Un método para reducir la potencia de un péptido o polipéptido ligando de señalización sobre una célula negativa para un antígeno que porta el receptor del ligando mientras mantiene la potencia del ligando sobre una célula positiva para el antígeno que porta el receptor del ligando en una mayor extensión cuando se compara con una célula negativa para el antígeno, en donde el método comprende modificar el ligando de tal manera que comprenda al menos un anticuerpo o porción de unión al antígeno de este, donde el anticuerpo es específico para un antígeno asociado a la superficie celular sobre una célula positiva para el antígeno pero no sobre una célula negativa (Pág. 163, Rev. 23)
- El método en donde el polipéptido de señalización es enlazado al anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo mediante un enlace peptídico directamente o mediante un conector de 1 a 20 aminoácidos (Pág. 164, Rev. 24 y 25)
- Los vectores de expresión que contiene el ADN que codifica la proteína de fusión IFN α -anticuerpo en donde el anticuerpo puede ser rituximab o palivizumab o codifica las regiones variables de anticuerpo G005 anti-CD38 divulgadas en la patente US7829673 (Pág. 86 y 87, Párr. [0283]) y
- Una composición que comprende el constructo de polipéptido y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente (Pág. 163, Rev. 18)

Las reivindicaciones dependientes 2 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

proteína de fusión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013059885	1 a 17	Nivel Inventivo
D5	Gunter A., et al., Biochem. J	1 a 17	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por art. 30.

El solicitante argumenta que : *“La objeción del examinador en cuanto a la caracterización del IFN α 2b aglicosilado del polipéptido de fusión de la invención se deriva de una incorrecta apreciación de la reivindicación 1, puesto que el examinador considera que el IFN α puede estar glicosilado en una posición diferente al residuo de treonina de la posición 106 (T106), entre ellos el residuo de serina en la posición 11, por lo que estima que la expresión “interferón alfa aglicosilado” corresponde a un resultado a alcanzar. Esto es incorrecto, al menos por los motivos señalados a continuación.*

En primer lugar, se desea señalar que, contrario a lo afirmado por el examinador, una persona del oficio normalmente versada en la materia entendería que el IFN α se encuentra glicosilado únicamente en el aminoácido de la posición 106. Al respecto, se presenta anexa al presente escrito copia de la publicación científica por Adolf et al. De 1991 titulada “Natural human interferon- α 2 is O-glycosylated” y publicada en Biochemical Journal. (volumen 276, paginas 511–518), en donde se confirma que la única posición de glicosilación en IFN α 2b está ubicada en el residuo de treonina de la posición 106 (T106). Por lo tanto, es claro que cualquier sustitución del residuo de aminoácido en esta posición dará como resultado una pérdida de glicosilación y que es la sustitución en la posición T106 la que resulta en la aglicosilación, independientemente de la manera en que se produce la molécula.”

Se aclara que la afirmación de que el interferón puede estar glicosilado en una posición diferente al residuo de treonina 106, no corresponde a una apreciación subjetiva del examinador, toda vez que resulta del análisis de la SEQ ID NO: 1 mediante el servidor informático NetOGlyc 4.0 Server³, el cual permite predecir mediante un análisis de la estructura primaria de la proteína, los posibles sitios de glicosilación allí presentes. De dicho análisis sobre la SEQ ID NO: 1, el servidor web definió un posible sitio de O-glicosilación en la posición 11 de las SEQ ID NO: 1 y 2⁴, tal y como se describió previamente en el oficio 803. Por lo anteriormente expuesto, es imperativo que el solicitante defina con claridad el término “aglicosilación” con respecto a la SEQ ID NO: 1, es decir que, mencione de manera explícita dentro de la reivindicación independiente las modificaciones estructurales que permiten obtener una SEQ ID NO: 1 aglicosilada.

Ahora bien con relación a la afirmación de que una persona normalmente versada en la materia entendería que el IFN α se encuentra glicosilado únicamente en el aminoácido de

3 <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetOGlyc/>

4 <http://www.cbs.dtu.dk/cgi-bin/webface2.fcgi?jobid=5C6DDB4400004B64B358B432&wait=20>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

la posición 106, la cual se basa en la divulgación del artículo *Günther A. R. et. al 1991*, esta oficina está de acuerdo con el solicitante en que dicho artículo constituye una prueba técnica que, no solo permite determinar el sitio de glicosilación sobre la estructura del IFN α , sino que también permite evidenciar como la aglicosilación de dicha molécula puede ser obtenida mediante la expresión y purificación en un sistema recombinante como *E. coli*, tal y como lo menciona esta anterioridad de manera explícita, donde además se menciona que las variantes aglicosiladas de IFN α 2 han sido empleadas como medicamentos en muchos países, ya que los ensayos *in vitro* no demuestran diferencias significativas de la actividad biológica entre la variantes recombinantes aglicosiladas y las variantes de origen natural glicosiladas (Pág. 518, Col. Izq. Párr. [2]).

El solicitante afirma que: *“contrario a lo afirmado por el Examinador, y hacemos notar que la sugerencia del examinador de limitar las reivindicaciones a secuencias de anticuerpos específicas limitante injustificadamente el alcance de la invención teniendo en cuenta la contribución aportada por el solicitante al estado de la técnica. Adicionalmente, se hace notar que el efecto técnico del polipéptido de fusión de la presente invención no depende del tipo de anticuerpo (o porción de unión a antígeno del mismo), puesto que el anticuerpo (o porción de unión a antígeno del mismo) se usa simplemente para dirigir el IFN α 2b aglicosilado atenuado a la célula diana o blanco terapéutico. En otras palabras, el efecto técnico de la presente invención no resulta del anticuerpo en sí mismo, sino del IFN α 2b aglicosilado atenuado que proporciona varias ventajas inesperadas en comparación con el IFN α 2b atenuado en O-glicosilado (tal como se describe en la sección 1.2). Por lo tanto, dado que la estructura específica del anticuerpo reivindicado no es una característica técnica esencial de la presente invención, no sería necesario proporcionar dicha información para permitir que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda llevar a cabo la invención.”*

Se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante la estructura del anticuerpo si se considera una característica técnica esencial de la proteína de fusión reclamada, toda vez que, permite establecer de manera precisa la estructura del primer dominio; prescindir de dicha definición significaría que el objeto reivindicado en la solicitud no corresponde a una proteína de fusión, sino a una molécula de IFN α 2 mutante (es decir únicamente al segundo dominio). Ahora bien la solicitud no presenta una divulgación suficiente que permita establecer una bioactividad asociada a una proteína de fusión cuyo primer dominio corresponda a un anticuerpo cualquiera, ya que la solicitud únicamente permite evidenciar mediante pruebas técnicas proteínas de fusión que comprenden un anticuerpo monoespecífico para los antígenos CD38, CD138 y HLA; otras modalidades de proteínas de fusión con anticuerpos con estructuras y funciones diferentes no pueden contemplarse dentro del alcance de la solicitud, ya que no corresponden a una razonable generalización de lo explorado en la solicitud, y esta oficina no encuentra suficiente evidencia que justifique reclamar el infinito espectro de moléculas derivadas de una definición tan amplia como la de la reivindicación independiente. Por lo anteriormente expuesto tampoco es posible establecer un efecto técnico asociado a cualquier proteína de fusión que comprenda un primer dominio de anticuerpo y un segundo dominio IFN α 2 con el múltiple espectro de modificaciones incluidas, para todas las cuales tampoco pueden evidenciarse pruebas técnicas.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

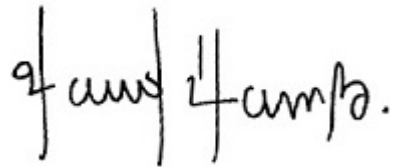
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0004318		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/AU2015/050654		23 de octubre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
29 de octubre de 2014				X					
Solicitante									
TEVA PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY LTD									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 17
Palabras clave utilizadas	INTERFERON .ALPHA.OR.ALPHA.-INTERFERON OR INTERFERONS MUTATION OR GENETIC MUTATION OR GENETIC MUTATIONS ANTIBODIES AND IMMUNOGLOBULINS, FUSION PRODUCTS FUSION PROTEIN OR PROTEINS, HYBRID OR CHIMERIC PROTEINS
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/21, A61K 39/395, C07K 14/56, C07K 16/28, C12N 15/21, A61P 39/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO 05046307	13/05/2005	-	-	A
	CO 05072840	30/12/2005	-	-	
	CO 06013076	09/02/2006			
	CO 06121175	30/11/2006	-	-	
ISA/IPEA (****)	US2013230517	05/09/2013			A
	WO2014028502	20/02/2014			
	US2004230040	18/11/2004			
	WO2013059885	02/05/2013	1-17	SEQ ID NO: 3 (Pág. 161, Rev. 1), (Pág. 161 y 162, Rev. 7 y 8) (Pág. 162, Rev. 12), (Pág. 163, Rev. 23), (Pág. 164, Rev. 24 y 25), (Pág. 86 y 87, Párr. [0283]), (Pág. 163, Rev. 18)	Y
EPO	Ghasriani H	03/01/2013	-	-	A

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

USPTO			-	-	A
	Bork	2000	-	-	
	Bork	1996	-	-	
	Wells	1990	-	-	
	Ngo	1994	-	-	
	US7732572	08/06/2010	-	-	
EPOQUENET	WO 2015181641	03/12/2015	-	-	A
	WO 201407141	08/05/2014	-	-	
Google académico	Zhao H. L.	18/03/2008	-	-	A
	Cironi P.	29/01/2008	-	-	
	Gunter A.	01/06/1991	1-17	(Pág. 511, Col. Der. IFN bioassay) (Pág. 518, Col. Izq. Párrs. [1 y 2])	Y
STN	WO 2013134138	12/09/2013	-	-	A
	WO 2013062886	02/05/2013	-	-	
	WO 2005052129	09/06/2005	-	-	
	WO 2000006596	10/02/2000	-	-	
LENS	SEQ ID 35 WO 2012/053691 A1	25/04/2012	-	SEQ ID NO: 1 y 2 (100% y 99,4%)	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. Chong Xue Yang Wang Qing Fen Duan Xiang Hua Xiong Xue Qin Yao Zhi Min Liu Hong Liang Zhao (2008) Disruption of Pichia pastoris PMR1 gene decreases its folding capacity on human serum albumin and interferon-α2b fusion protein : https://doi.org/10.1002/yea.1589 Peer Bork, (2000). Powers and Pitfalls in Sequence Analysis: The 70% Hurdle. Genome Res.10: 398-400; doi:10.1101/gr.10.4.398 Houman Ghasriani, Pascal J F Belcourt, Simon Sauvé, Derek J Hodgson, Denis Brochu, Michel Gilbert, Yves Aubin Publication (2013) A Single N - Acetylgalactosamine Residue at Threonine 106 Modifies the Dynamics and Structure of Interferon α2a around the Glycosylation Site data:Journal of Biological Chemistry, American Society for Biochemistry and Molecular Biology, US Source info:Vol: 288, Nr: 1, Page(s): 247 - 254 Ian A. Swinburne and Pamela A. Silver (2008) Enhancement of Cell Type Specificity by Quantitative Modulation of a Chimeric Ligand* Pablo Cironi1, First Published on January 29, 2008 doi: 10.1074/jbc.M708502200 The Journal of Biological Chemistry 283, 8469-8476. Gunther R. ADOLF, et al. (1991). Natural human interferon-alpha 2 is O-glycosylated. Biochem J. 1991 Jun 1; 276(Pt 2): 511–518. doi: 10.1042/bj2760511.					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8302 de 14 de agosto de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 12/08/2019	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	