

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 18 de octubre de 2019, con el N° NC2019/0011582, por GENENTECH INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIONES DE ANTICUERPO OPTIMIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS OCULARES”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/023812 del 22 de marzo de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 876 el 31 de octubre de 2019 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 13037, del 20 de agosto de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0011582 el 30 de diciembre de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 36 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 36 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0011582 el 30 de diciembre de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren un conjugado de anticuerpo que comprende i) un anticuerpo y un ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2011/066417, en las secuencias de las regiones variables del anticuerpo anti-VEGF y el rango del índice de polidispersión (PDI) del polímero de ácido hialurónico (HA). Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que el conjugado de anticuerpo HA-G6.31.AARR producido a partir de HA monodisperso muestran estabilidad física



Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

mejorada bajo tensión fisiológica después de cuatro semanas (Pags. 143-145, ej. 4, fig. 14). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor señala que la invención en trámite NC2019/0011582 no cumple con los requisitos materiales de patentabilidad. El opositor para dar sustento a lo anterior allega al expediente los siguientes argumentos:

–“(...) composiciones que incluyen conjugados de anticuerpo (por ejemplo, composiciones farmacéuticas), así como también métodos para su producción y su uso, por ejemplo, para usos terapéutico; no cumple los requisitos materiales para otorgársele (...)”

El opositor también objeta que el estado de la técnica WO2011/066417 anticipaba el concepto conjugados de anticuerpos reclamados:

“(...) se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de la desregulación del crecimiento de vasos sanguíneos por la regulación de la neovascularización, lo cual se logra mediante la restricción de la difusión y el transporte de los agentes terapéuticos al conjugarlos con polímeros que mantengan sus propiedades de unión. Esto se observa en la figura 1 y el abstract de dicho documento, (...)”. Además, refiere las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, cuya diferencia es el índice de polidispersión, en donde los ejemplos presentan preparaciones diferentes dependientes del peso molecular, concluyendo que: *“(...) la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento WO2011/066417.”*

Adicionalmente, se refiere al estado de la técnica titulado: “Multivalent hyaluronic acid bioconjugates improve sFlt1 activity in vitro” publicado en 12.03.2016 por Altiok et al., el cual refiere *“(...) medicamentos en base a anticuerpos anti-VEGF es mejorada a través de bioconjugados con ácido hialurónico y su uso para el tratamiento de enfermedades oculares, idénticos a los reivindicados así (...)”* y se discute la estabilidad mejorada anticipada por este documento. Concluyendo que *“(...) la solicitud no cumple con el requisito de novedad ni nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento WO2011/066417 o el documento Altiok et al. (...)”*

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante manifiesta que en respuesta a los argumentos presentados por el opositor, remite las siguientes aclaraciones: i) el conjugado reclamado no había sido divulgado por ninguno de los documentos citados; ii) *“la presente solicitud también enseña que los polímeros estándares de HA disponibles comercialmente se producen mediante un proceso multietapas que resulta en una distribución polidispersa del peso molecular de los polímeros de HA (...)”*, *“De hecho, el ejemplo 1 demuestra que, dentro de las poblaciones de conjugados de anticuerpos de HA polidispersos, las subpoblaciones de alto peso molecular (MW) son inesperadamente inestables y precipitan fuera de la*

Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

solución (página 95, línea 20 hasta la página 96, línea 22). Como se observa también mediante la figura 4:”, “contrario a la afirmación errónea de dicha sociedad, la descripción proporciona una comparación directa de la estabilidad de los conjugados de anticuerpos de HA monodispersos respecto a los conjugados de anticuerpos de HA polidispersos, por ejemplo, como se observa en el ejemplo 4.”, “Por lo tanto, y contrario a la conclusión de la sociedad opositora, la característica de que el polímero de HA tenga un PDI de 1.1 o menos resulta en un efecto técnico inesperado en términos de su estabilidad física muy mejorada”, “De hecho, los documentos D1 y D2 fallan en enseñar o sugerir la invención que aquí se reclama. Así pues, como reconoce la sociedad opositora, ninguno de los documentos citados enseña o sugiere el uso de un conjugado de anticuerpo de HA en el cual el polímero de HA tiene un PDI de 1.1 o menos. (...); y iii) sustenta para cada uno de los documentos porque fallan en anticipar la materia reclamada, respecto a D1 se indica “(...) el documento D1 se relaciona con un “anticuerpo monoclonal VEGF conjugado a ácido hialurónico que tiene un peso molecular de 1.6 MDa” (párrafo 0027). Este documento enseña que su HA fue comprado de Sigma-Aldrich y fue utilizado tal como se recibió (párrafo [0028]). Teniendo en cuenta que los polímeros de HA disponibles comercialmente son, en general, polidispersos, como se enseña en la descripción de la presente solicitud y confirmado por Brown et al, puede concluirse que los polímeros de HA del documento D1 eran polidispersos y tenían un PDI fuera del alcance de la presente reivindicación 1.” Mientras que para D2 se argumenta lo siguiente: “(...) el documento D2 no supe las deficiencias en las enseñanzas del documento D1 respecto a la invención que aquí se reclama. En este sentido, es importante señalar que el documento D2 no se relaciona con conjugados de anticuerpo de HA; en su lugar, el documento D2 se enfoca en conjugados de HA multivalentes que tiene un receptor señuelo del VEGF (sFlt-1) (documento D2, abstract). Además, el documento D2 también falla en enseñar o sugerir la producción de un conjugado de anticuerpo de HA monodisperso que tiene un PDI de 1.1 o menos, y mucho menos, enseña la inestabilidad de los conjugados de anticuerpo de HA o la estabilidad inesperada de los conjugados de anticuerpo de HA monodispersos. (...)”. De acuerdo a los argumentos anteriores, asegura que la invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos por la legislación vigente.

Respuesta de la Oficina

Revisados los argumentos de la Oposición y del Solicitante, esta Oficina manifiesta las siguientes razones para emitir la presente resolución:

En atención a las objeciones en donde se manifiesta que la reivindicación independiente es anticipada por los documentos D1 y D2, se indica al respecto que el documento D1 fue utilizado en los dos requerimientos trasladados por esta Oficina, afectando en primera instancia la novedad y el nivel inventivo de la solicitud, toda vez que no se definió correctamente el conjugado mediante características estructuralmente esenciales como son las secuencias de las regiones hipervariables del anticuerpo. En su lugar se reclamaba un conjugado que comprende un anticuerpo y un polímero de ácido hialurónico. Adicionalmente, se realizó afectación por sustento en la descripción para indicar al solicitante la materia reclamada y la que realmente presentaba sustento. Como respuesta se presentó un capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2019/001582 del 22 de marzo de 2022), en donde se incluyó en la reivindicación independiente características estructurales

Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

como son las SEQ ID NOs de las CDRs. Sin embargo, la definición de las secuencias de los CDRs consideraba aminoácidos variables que a su vez generan múltiples anticuerpos no desarrollados en esta invención, además de objeciones de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio trasladados en un segundo requerimiento, para lo cual como respuesta al mismo, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, en el que se reclama un conjugado que comprende un anticuerpo correctamente definido y en donde el índice de polidispersión es limitado al rango obtenido por el conjugado desarrollado, el cual demostró estabilidad física mejorada bajo tensión fisiológica después de cuatro semanas (Pags. 143-145, ej. 4, fig. 14). Por otro lado, se realizó una búsqueda exhaustiva de las secuencias reclamadas y del índice de polidispersión evidenciando que no son las mismas secuencias divulgadas en D1 ni en algún otro documento cercano. Además, el conjugado reivindicado presenta sustento ya que se evidencia su fundamento técnico en la descripción.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 36 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/001582 del 22 de marzo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “CONJUGADO DE ANTICUERPO ANTI-VEGF QUE COMPRENDE UN POLÍMERO DE ÁCIDO HIALURÓNICO”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio (E),

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: 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:

“CONJUGADO DE ANTICUERPO ANTI-VEGF QUE COMPRENDE UN POLÍMERO DE ÁCIDO HIALURÓNICO”

Clasificación IPC: A61P 27/02.

Reivindicaciones: 1 a 36 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0011582 el 30 de diciembre de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: GENENTECH INC.

Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

Domicilio: 1 DNA WAY SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Patrick KOENIG, Chingwei Vivian LEE, Karthikan RAJAGOPAL, Amin FAMILI y Germaine FUH.

Prioridad N°: 22/03/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/475,163.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/023812 **Fecha:** 22 de marzo de 2018.

Vigente desde: 22 de marzo de 2018 **Hasta:** 22 de marzo de 2038.

ARTÍCULO 3: 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.

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente resolución a GENENTECH INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiendo que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio (E), el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de marzo de 2023



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.03.31
17:02:51 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

ANEXO 1**REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

1. Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo y (ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido covalentemente al anticuerpo, en donde el polímero de HA tiene un índice de polidispersión (PDI) entre 1 y 1.1,

en donde el anticuerpo se une específicamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVRs):

(a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DYWIH (SEQ ID NO: 1);

(b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GITPAGGYTRYADSVKG (SEQ ID NO: 7);

(c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de FVFFLPYAMDY (SEQ ID NO: 3);

(d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 8);;

(e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASFLYS (SEQ ID NO: 9), y

(f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGYGAPFT (SEQ ID NO: 10).

2. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el polímero de HA tiene un PDI entre 1.0 y 1.07.

3. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 2, en donde el polímero de HA tiene un PDI entre 1.0001 y 1.06.

4. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 3, en donde el polímero de HA tiene un PDI de 1.05.

5. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre 25 kDa y 500 kDa.

6. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 5, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre 100 kDa y 250 kDa.

7. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 6, en donde el polímero de HA tiene un peso molecular de entre 150 kDa y 200 kDa.

8. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el polímero de HA es un polímero de HA lineal.

9. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el conjugado de anticuerpo tiene un radio hidrodinámico de entre 10 nm y 60 nm.

Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

10. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 9, en donde el conjugado de anticuerpo tiene un radio hidrodinámico de entre 25 nm y 35 nm.

11. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 10, en donde el radio hidrodinámico es de 20 nm y 30 nm.

12. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el anticuerpo además comprende las siguientes regiones marco (FRs) del dominio variable de cadena pesada (VH):

(a) una FR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIS (SEQ ID NO: 13);

(b) una FR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 14);

(c) una FR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RFTISADTSKNTAYLQMRSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 15); y

(d) una FR-H4 que comprende la secuencia de aminoácidos de WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 16).

13. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo además comprende las siguientes FR de dominio variable de cadena ligera (VL):

(a) una FR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 17);

(b) una FR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 18);

(c) una FR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDAATYYC (SEQ ID NO: 19); y

(d) una FR-L4 que comprende la secuencia de aminoácidos de FGQGKVEIK (SEQ ID NO: 20).

14. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el dominio VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11.

15. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el dominio VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12.

16. El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

17. El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 16, en donde el anticuerpo comprende (a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48 y (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50.

Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

- 18.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 16, en donde el anticuerpo comprende (a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49 y (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50.
- 19.** El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el anticuerpo es un monoclonal, humano, humanizado o quimérico.
- 20.** El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno.
- 21.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 20, en donde el fragmento de anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')₂.
- 22.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 21, en donde el fragmento de anticuerpo es un Fab o Fab-c.
- 23.** El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoespecífico.
- 24.** El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.
- 25.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 24, en donde el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico.
- 26.** El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el anticuerpo es un anticuerpo modificado con cisteína.
- 27.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 26, en donde el anticuerpo modificado con cisteína comprende una mutación de cisteína en la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en HC-A118C, HC-A140C y HC-L174C (numeración de EU), o una mutación de cisteína en la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en LC-K149C y LC-V205C (numeración de Kabat).
- 28.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-A118C (numeración de EU).
- 29.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-A140C (numeración de EU).
- 30.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena pesada es HC-L174C (numeración de EU).
- 31.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena ligera es LC-K149C (numeración de Kabat).
- 32.** El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 27, en donde la mutación de cisteína en la cadena ligera es LC-V205C (numeración de Kabat).

Resolución N° 16579

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

- 33.** El conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32, en donde el polímero de HA se une de forma covalente al anticuerpo en la mutación de cisteína.
- 34.** Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo que se une específicamente al VEGF y (ii) un polímero HA unido covalentemente al anticuerpo, en el que el polímero HA tiene un PDI de 1,05, y en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12.
- 35.** Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo que se une específicamente al VEGF y (ii) un polímero HA unido covalentemente al anticuerpo, en el que el polímero HA tiene un PDI de 1,05 y en donde el anticuerpo comprende (a) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48 o SEQ ID NO:49 y (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50.
- 36.** Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-35 y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.