

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 10-78672- -4	FECHA: 2013-01-14 12:05:51		
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I		
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7		
ACT: 519 PRESENTACION			

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
cavelier@cavelier.com

Asunto: Radicación: 10-78672- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 151
 Folios: 7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2008/013248				
Fecha de Presentación Internacional	01/12/2008				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 160 a 320 y 328	29/Junio/2010
Reivindicaciones:	Folios 321 a 327	29/Junio/2010
Dibujos:	Folios 329 a 356	29/Junio/2010
Prioridad:	US 60/991,302	30/Noviembre/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que 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. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 34 del capítulo reivindicatorio (Fls. 321 a 327).

Título de la solicitud: “Anticuerpos aislados que unen a VEGF, composiciones farmacéuticas que los comprenden y un portador farmacéuticamente aceptable y usos de los mismos” (folio 366).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar “anticuerpos anti-VEGF, útiles en el tratamiento del cáncer”

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti-VEGF, de mayor afinidad”

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C7K 16/00

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 30 a 34, referidas a métodos de tratamiento (literal (d)), no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Título

Se sugiere al Solicitante, modificar el título de la solicitud y retirar “usos”.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1-29 no son claras porque:

- 1- Las reivindicaciones 6-7 y 27 y -28, se encuentran con el objeto repetido.
- 2- La reivindicación 10, se encuentra caracterizada porque es un anticuerpo “humano”. Se sugiere aclarar si es aislado de la naturaleza o modificado.
- 3- La reivindicación 11 se refiere a una secuencia consenso humana, la cual no se encuentra caracterizada ni definida de manera específica; se encuentra de manera amplia y general.

Mencionan un procedimiento (reivindicaciones 12 a 22) pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse, se menciona de forma general, como un método rutinario. Se sugiere, entonces, definir el método de la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

Las reivindicaciones 1-29 no son concisas, porque presentan una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización el o los anticuerpos o polipéptidos, que han sido elaborados ó probados con sus respectivas secuencias y modificaciones, es decir, que se encuentra debidamente sustentados en el capítulo descriptivo y que se encuentran bajo un mismo concepto común inventivo.

Descripción (Art 28 D 486)

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos y aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de

secuencias” y anexarlas en formato digital ST25, de acuerdo a los establecido en el PCT.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Noviembre 30 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2005/012359	Anti-VEGF antibodies	10/Febrero/2005
D2	US 2007/020267	Anti-VEGF antibodies	25/Enero/2007
D3	The Journal of Biological Chemistry VOL. 281, NO. 10, pp. 6625–6631,	Structure-Function Studies of Two Synthetic Anti-vascular Endothelial Growth Factor Fabs and Comparison with the Avastin™ Fab	10/ Marzo/ 2006

D1 divulga (resumen) anticuerpos anti-VEGF.¹

D2 divulga (resumen) anticuerpos anti-VEGF.²

D3 divulga (resumen) el estudio de la estructura función de anticuerpos anti-VEGF, comparado con la región Fab del Avastin®.³

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en:

Un anticuerpo (VEGF) de factor de crecimiento endotelial anti-vascular aislado en donde el anticuerpo comprende seis HVR seleccionados de:

- (i) Un HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácido de X1X2R X3SL en donde el HVR-L1 comprende 1, 2 o 3 sustituciones en cualquier combinación de las siguientes posiciones: X1 es G o A; X2 es V o I; y/o X3 es T o R;
- (ii) Un HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácido de DASSLA (SEQ ID NO:6)
- (iii) Un HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SYKSPL (SEQ ID No:7);
- (iv) Un HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácido de SISGSIF (SEQ ID No:1);
- (v) Un HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácido de GAIWPFGGYTH (SEQ ID No 2);
- (vi) Un HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácido de RWGHSTSPWAMDY (SEQ ID No:3)

¹ D1: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005012359&KC=&FT=E&locale=en_EP

² D2: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2007020267&KC=&FT=E&locale=en_EP

³ D3: DOI 10.1074/jbc.M507783200

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo (VEGF) de factor de crecimiento endotelial anti-vascular en donde el anticuerpo comprende seis HVR	Un anticuerpo (VEGF) de factor de crecimiento endotelial anti-vascular en donde el anticuerpo comprende seis HVR	Un anticuerpo (VEGF) de factor de crecimiento endotelial anti-vascular en donde el anticuerpo comprende seis HVR
Un HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácido de X1X2R X3SL en donde el HVR-L1 comprende 1, 2 o 3 sustituciones en cualquier combinación de las siguientes posiciones: X1 es G o A; X2 es V o I; y/o X3 es T o R	Otras secuencias	Otras secuencias
Un HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácido de DASSLA (SEQ ID NO:6)	Otras secuencias	Otras secuencias
Un HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SYKSPL (SEQ ID No:7)	100% de identidad	100% de identidad
Un HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácido de SISGSIF (SEQ ID No:1)	Otras secuencias	Otras secuencias
Un HVR-H2 ue comprende la secuencia de aminoácido de GAIWPFGGYTH (SEQ ID No 2)	Otras secuencias	Otras secuencias
Un HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácido de RWGHSTSPWAMDY (SEQ ID No:3)	100% de identidad	100% de identidad

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan anticuerpos anti-VEGF para el tratamiento del cáncer. (Ver resumen, secuencias, D1) (Ver resumen, secuencias, reivindicaciones-D2)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los anticuerpos anti-VEGF del documento D1, es que se encuentran las secuencias específicas para seis VHR, respectivamente. En D1 se mencionan anticuerpos anti-VEGF con alta afinidad y reactividad cruzada con VEGF humano y murino. El documento D1 además enseña el anticuerpo anti-VEGF B20-4.1.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los anticuerpos anti-VEGF del documento D2, es que se encuentran las secuencias específicas para seis VHR, respectivamente. En D2 se mencionan anticuerpos anti-VEGF con alta afinidad y reactividad cruzada con VEGF humano y murino. El documento D2 además enseña el anticuerpo anti-VEGF G6.

El efecto que logra el incluir secuencias específicas diferentes en los seis VHR del anticuerpo anti-VEGF, es que se obtienen anticuerpos monoclonales alternos, con actividad mejorada en el tratamiento del cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo anti-VEGF previamente conocido en el documento de D1 para que “sea efectivo en el tratamiento del cáncer”.

Sin embargo, el empleo residuos de aminoácidos específicos, provenientes del anticuerpo monoclonal G6, para el diseño de anticuerpos anti-VEGF, ya están divulgadas en el documento D2, pues enseña la selección de un anticuerpo anti-VEGF mediante tecnología de fagos y la librería de secuencias nativas (Ver resumen y tablas)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría secuencias modificadas de los VHR's provenientes de anticuerpos anti-VEGF ya conocidos, de acuerdo al documento D2, en los anticuerpos anti-VEGF del documento D1, o de acuerdo a su trabajo rutinario realizaría las modificaciones necesarias en las secuencias de los VHR's para lograr mayor afinidad del anticuerpo con el antígeno,

para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

No se evidencia además que los anticuerpos alternos anti-VEGF, de la presente solicitud tiene un efecto inesperado y superior a los divulgados en el Estado de la Técnica.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de acuerdo a las divulgaciones hechas en los documentos D1 y D2.

Al realizar los alineamientos de las secuencias 3 y 6 de las secuencias de aminoácidos de la solicitud se encuentran con 100% de identidad con los anticuerpos anti-VEGF B20-4.1 y G6, por lo tanto no se evidencia el diseño del constructo genético para los anticuerpos de la reivindicación 1. (Blast)

Secuencia 7

Sequences producing significant alignments:							
Select: All None Selected: 0							
Alignments Download GenPept Graphics Distance tree of results Multiple alignment							
Description				Max score	Total score	Query cover	E value
Chain H, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage Derived Fab Fragment, In Complex With -pdb1ZFJH Chain B, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage C				50.3	50.3	100%	2e-06
							100%
							2FJH_H

Secuencia 3:

Sequences producing significant alignments:							
Select: All None Selected: 0							
Alignments Download GenPept Graphics Distance tree of results Multiple alignment							
Description				Max score	Total score	Query cover	E value
Chain H, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage Derived Fab Fragment, In Complex With -pdb1ZFJH Chain B, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage C				50.3	50.3	100%	2e-06
							100%
							2FJH_H

La reivindicación 4 consiste en:

Un anticuerpo anti-VEGF aislado, en donde el dominio variable de cadena liviana comprende la secuencia 44 o 45.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3
Un anticuerpo (VEGF) de factor de crecimiento endotelial anti-vascular	Un anticuerpo (VEGF) de factor de crecimiento endotelial anti-vascular
Dominio variable de cadena liviana	Dominio variable de cadena liviana
Secuencia 44	94% de identidad
Secuencia 45	94% de identidad

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 4, porque divulgan anticuerpos anti-VEGF para el tratamiento del cáncer. (Ver resumen, Pág. 6625, Fig. 1-D3)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y los anticuerpos anti-VEGF del documento D3, es que el dominio variable de cadena liviana se encuentra con las secuencias específicas No 44 o 45, respectivamente. En D3 se mencionan los anticuerpos anti-VEGF G6 y B20-4, sus residuos y su afinidad con el receptor VEGF.

El efecto que logra el incluir secuencias específicas diferentes en el dominio variable del anticuerpo anti-VEGF, es que se obtienen anticuerpos monoclonales alternos, con actividad mejorada en el tratamiento del cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo anti-VEGF previamente conocido en el documento de D3 para que “sea efectivo en el tratamiento del cáncer”.

Sin embargo, el empleo residuos de aminoácidos específicos, provenientes del anticuerpo monoclonal G6 o B20-4, para el diseño de anticuerpos anti-VEGF, ya están divulgadas en el documento D3. (Ver resumen, Pág. 6625, Fig. 1)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría secuencias modificadas en anticuerpos anti-VEGF ya conocidos, de acuerdo al documento D3, o de acuerdo a su trabajo rutinario realizaría las modificaciones necesarias en las secuencias para lograr mayor afinidad del anticuerpo con el antígeno, para llegar así al objeto de la reivindicación 4 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

No se evidencia además que los anticuerpos alternos anti-VEGF, de la presente solicitud tiene un efecto inesperado y superior a los divulgados en el Estado de la Técnica.

Conclusión:

La reivindicación 4 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de acuerdo a las divulgaciones hecha en el documento D3. De la misma manera, las reivindicaciones dependientes 5 a 29, carecen de altura inventiva.

Al realizar los alineamientos de las secuencias 44 y 45 de las secuencias de aminoácidos de la solicitud se encuentran con un 94% de identidad con los anticuerpos anti-VEGF B20-4.1 y G6, por lo tanto no se evidencia el diseño del constructo genético para los anticuerpos de la reivindicación 1. (Blast)

Secuencia 44:

Sequences producing significant alignments:						
Select: All None Selected:0						
Alignments Download GenPept Graphics Distance tree of results Multiple alignment						
Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Max ident	Accession
Chain L, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage Derived Fab Fragment, In Complex With Vefg >pdhl2FJHIA Chain A, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage Derived	204	204	100%	2e-64	94%	2FJH.L
anti-vaccinia virus immunoglobulin light chain variable region [Homo sapiens]	197	197	100%	6e-63	88%	ADU57789.1
Chain L, High Resolution Structure Of A Specific Synthetic Fab Bound To P4-P6 Rna Ribozyme Domain	200	200	100%	9e-63	91%	2R8S.L

Secuencia 45:

Sequences producing significant alignments:						
Select: All None Selected:0						
Alignments Download GenPept Graphics Distance tree of results Multiple alignment						
Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Max ident	Accession
Chain L, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage Derived Fab Fragment, In Complex With Vefg >pdhl2FJHIA Chain A, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage Derived	209	209	100%	2e-66	95%	2FJH.L
immunoglobulin light chain kappa variable region [Homo sapiens]	197	197	100%	5e-63	90%	AAK31264.1
immunoglobulin light chain variable region [Homo sapiens]	196	196	100%	1e-62	91%	AAK94805.1
immunoglobulin kappa light chain variable region [Homo sapiens]	197	197	100%	1e-62	91%	ABA79776.1

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2005/012359	1-3	Nivel Inventivo
D2	US 2007/020267	1-3	Nivel Inventivo
D3	The Journal of Biological Chemistry VOL. 281, NO. 10, pp. 6625–6631	4-29	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-01-15

Elaboró: Adriana Patricia Camelo Villalba
Revisó: Natalia Lamprea Bermudez