

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	10-110046- -8	FECHA:	2012-12-21 09:22:56
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	6
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA
office@olartemoure.com

Asunto: Radicación: 10-110046- -8
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 23667
 Folios: 6

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/US2009/033042				
Fecha de Presentación Internacional	04/02/2009				

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 157 a 206	6/Septiembre/2010
Reivindicaciones:	Folios 207 a 208	6/Septiembre/2010
	Folios 336 a 338	26/Noviembre/2010
	Folios 391 a 393	6/Febrero/2012
Dibujos:	Folios 209 a 229	6/Septiembre/2010
Listado de Secuencias:	Folios 230 a 245	6/Septiembre/2010
Oposiciones:	Folios 345 a 350	Procaps 16/Septiembre/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 388 a 390	6/Febrero/2012
Prioridad:	US 61/026,207	5/Febrero/2008
	US 61/095,429	9/Septiembre/2008

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Modificaciones aceptadas

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 391 a 393) porque no se amplía el objeto de la solicitud.

4. 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 tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 391 a 393) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “Anticuerpos monoclonales aislados o porciones de unión a antígenos, que se unen específicamente a la integrina $\alpha 5\beta 1$, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos” (modificado en el Fl. 259).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un anticuerpo para el tratamiento del crecimiento anormal celular.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo humano aislado que se une a la integrina $\alpha 5\beta 1$ y que presenta una mutación de aminoácidos en la región Fc.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K39/395; A61P35/00; C07K16/28.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 utiliza en el preámbulo la expresión “(...) que presenta al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc (...)”, la cual al parecer es una característica esencial para la invención. Se sugiere complementar esta expresión con el objeto de la reivindicación 11 e incluirla en la parte característica de la reivindicación y presentar la reivindicación 1 de acuerdo con la estructura “preámbulo – enlace gramatical – parte característica”.

Las reivindicaciones 1 – 3 utilizan las expresiones “(...) exhibe una mayor toxicidad celular dependiente de anticuerpo (...)”, “en donde la ADCC es de al menos dos veces en comparación con el anticuerpo sin al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc”, “en donde dicho anticuerpo se une a la integrina humana $\alpha 5\beta 1$ con una K_D de (...)”, que son resultados a alcanzar y no definen a la proteína de unión, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se requiere reemplazarlo por las características esenciales o estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, como la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera, la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera o la secuencia de aminoácidos de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs), en su conjunto.

Las reivindicaciones 4 – 6 y 12 utilizan las expresiones “que es al menos 95% idéntica a la secuencia aminoácida divulgada en la SEQ ID NO (...)”, “donde dicha región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos (...)”, “donde dicha región variable de cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos (...)”, “en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de cadena liviana, tal como

se establece en (...)", lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. No se encuentra soporte en la descripción que un anticuerpo que solamente posea una cadena pesada o ligera o secuencias con determinado porcentaje de identidad compartan la actividad del anticuerpo reclamado. Es bien conocido en el estado del arte que la formación de un sitio de unión a antígeno intacto requiere la asociación de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera, cada una de las cuales consiste en tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) y que incluso pequeños cambios en la secuencia de aminoácido de estas regiones, y particularmente de los CDRs, puede afectar dramáticamente la actividad de unión a antígeno. Se requiere al solicitante definir el anticuerpo por la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera, la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera o la secuencia de aminoácidos de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs), en su conjunto.

La reivindicación 9 carece de concisión porque utiliza la expresión "(...) en donde la, al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc, ocurre en la posición 247, 338 o 340 en la secuencia (...)", lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere indicar el tipo de mutación.

La reivindicación 14 hace referencia a una composición farmacéutica. Se recuerda al solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma.

Las reivindicaciones 15 y 16 utilizan las expresiones "una molécula aislada de ácido nucleico" y "un vector de expresión". Se recuerda al solicitante que un ácido nucleico se caracteriza por la secuencia de polinucleótidos.

La reivindicación 17 carece de concisión porque hace referencia a la expresión "una célula hospedera", lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere definir el tipo de célula y la secuencia del vector con el cual se transforma.

La reivindicación 18 reclama un método para preparar un anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ que comprende expresar el anticuerpo en la célula hospedera. Se recuerda al solicitante que un método se caracteriza por una serie de etapas definidas y las condiciones en las cuales se llevan a cabo.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Procaps

1. Dice el opositor que esta solicitud carece de novedad, de acuerdo a lo divulgado en el documento WO2007134876, publicado el 29 de noviembre de 2007.
2. Argumenta el opositor que el documento WO2007134876 enseña anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ generados a partir de la biblioteca "HuCAL gold", los cuales pueden estar en formato IgG1 y tienen la capacidad de inducir ADCC es inherente a los anticuerpos IgG1 que se unen la integrina alfa5 nativos en la superficie de la célula.

Respuestas del Solicitante

1. Dice el solicitante que si bien el documento WO2007134876 enseña anticuerpos humanos anti- $\alpha 5\beta 1$, estos anticuerpos difieren de los anticuerpos de la presente invención en las regiones variables específicas de cadena pesada y liviana, los

CDRs usados y la mutación en la región Fc necesariamente presente en los anticuerpos reclamados.

- Señala el solicitante que el documento aportado por el opositor no afecta la novedad de la presente solicitud, pues no revela los anticuerpos como se reclaman en la presente invención.

Respuesta del Examinador Técnico

El documento presentado en la oposición no desvirtúa la novedad, pero si el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo cual se considerará dentro del examen de patentabilidad.

7. 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: febrero 5 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2007134876	“High affinity human and humanized anti- α 5 β 1 integrin function blocking antibodies with reduced immunogenicity”	29/Noviembre/2007
D2	WO2004089988	“Methods of production and use of anti-integrin antibodies for the control of tissue granulation”	21/Octubre/2004

D1¹ divulga un anticuerpo humano aislado que se une a la integrina α 5 β 1 (Pág. 3, líneas 1-5).

D2² enseña que para el tratamiento de un tumor, el agente de unión a la integrina α 5 β 1 debe ser un anticuerpo IgG1, el cual exhibe una actividad ADCC (Pág. 39, Párr. 143).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un anticuerpo humano aislado que presenta al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc, en la que dicho anticuerpo:

- exhibe una mayor toxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) que el anticuerpo idéntico sin al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc;
- comprende las regiones de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada como se establece en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; y
- comprende las regiones de cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena liviana como se establece en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8.

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo humano aislado que presenta al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc, en la que dicho anticuerpo: a) exhibe una mayor toxicidad celular dependiente de	Un anticuerpo humano aislado que se une a la integrina α 5 β 1.	Para el tratamiento de un tumor, el agente de unión a la integrina α 5 β 1 debe ser un

1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007134876&KC=&FT=E&locale=en_EP
 2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004089988&KC=&FT=E&locale=en_EP

anticuerpo (ADCC) que el anticuerpo idéntico sin al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc; b) comprende las regiones de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada como se establece en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; y c) comprende las regiones de cadena liviana CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena liviana como se establece en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8.	(Pág. 3, líneas 1-5)	anticuerpo IgG1, el cual adicionalmente a las propiedades antagonistas, exhiba una actividad ADCC (Pág. 39, Párr. 143).
---	----------------------	---

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 enseña un anticuerpo humano aislado que se une a la integrina $\alpha 5 \beta 1$ (Pág. 3, líneas 1-5) con una KD de 0.9nM (Pág. 24, líneas 1-7, tabla 2). El documento D1 también divulga una composición que comprende el anticuerpo (Pág. 10, líneas 9-15), un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o liviana del anticuerpo, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico, una célula hospedera que comprende el vector y un método para la producción del anticuerpo que comprende cultivar la célula hospedera (Pág. 11, línea 23 a Pág. 12, línea 26).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo de D1 consiste en que el anticuerpo de la solicitud comprende secuencias específicas para los 6 CDRs y que presenta al menos una mutación en la región Fc.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al anticuerpo reclamado en esta solicitud porque no presentar una mayor afinidad por la integrina $\alpha 5 \beta 1$, ni una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un anticuerpo que se una a la integrina $\alpha 5 \beta 1$ alternativo al ya conocido en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba un anticuerpo que se une a la integrina $\alpha 5 \beta 1$ con una KD de 0.9nM, y que el documento D2 enseña que para el tratamiento de un tumor, el agente de unión a la integrina $\alpha 5 \beta 1$ debe ser un anticuerpo IgG1, el cual adicionalmente a las propiedades antagonistas, exhiba una actividad ADCC (Pág. 39, Párr. 143), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, obtener líneas celulares alternativas para preparar más anticuerpos con la misma actividad y empleando técnicas conocidas en el estado del arte para introducir mutaciones en la región Fc, la cual es responsable de la activación del sistema de complemento o unión a los receptores Fc celulares, para mejorar la actividad ADCC del anticuerpo³.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 18 es obvia y no tiene nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007134876	1 – 18	Nivel inventivo
D2	WO2004089988	1 – 18	Nivel inventivo

3 S. Dübel. Handbook of Therapeutic Antibodies: Molecular Engineering III, Fc engineering. Publicado en 2007, Págs. 185-190.

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) 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) 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 2012-12-25

Elaboró: Moncaleano Prado Juan David

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon