SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 10-117825- -9 **FECHA**: 2013-05-09 15:39:26
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES **EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II **FOLIOS**: 5
ACT: 519 PRESENTACION

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 10-117825- -9
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 8585
Folios: 5

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/EP2009/001437				
Fecha de Presentación Internacional	27/02/2009				

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 156 a 269	23/Septiembre/2010
Reivindicaciones:	Folios 433 a 435	05/Marzo/2012
Dibujos:	Folios 356 a 366	23/Septiembre/2010
Secuencias:	Folios 269 a 142	23/Septiembre/2010
Oposiciones:	Folios 397 a 426	PROCAPS 07/Octubre/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 427 a 436	05/Marzo/2012
Prioridad:	US 61 032 707	29/Febrero/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad: 29/02/2008 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. Presentación de solicitud fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 10-117825A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Sin embargo la solicitud no está bien presentada porque hay materia superpuesta entre la solicitud parental y la solicitud fraccionaria. A continuación se presenta la materia superpuesta:

Materia reivindicada	Solicitud parental	Solicitud fraccionaria
Un anticuerpo monoclonal con un dominio de unión a una molécula RGM, donde dicho dominio comprende al menos dos conjuntos de CDR de dominios variables que se seleccionan de un grupo que consiste del conjunto VH 5F9 (SEQ ID Nº 57, 58 y 59) y del conjunto VL-5F9 (SEQ ID Nº 60, 61 y 62) ; y de un grupo que consiste del conjunto VH 8D1 (SEQ ID Nº 63, 64 y 67) y del conjunto VL-8D1 (SEQ ID Nº 66, 67 y 68).	Rv.1 y 2	Rv. 10,11 y 12
El anticuerpo caracterizado porque además comprende un marco aceptor humano que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID Nº 15 – 33.	Rv. 3	Rv. 13
El anticuerpo caracterizado porque además comprende al menos un dominio variable de la cadena pesada seleccionado entre SEQ ID Nº 35 – 43 y/o al menos un dominio variable de la cadena liviana seleccionado entre SEQ ID Nº 44 – 46; o donde dicha proteína de unión comprende al menos un (marco mutado) dominio variable que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona de los grupos que consisten de SEQ ID Nº 47 – 50; y SEQ ID Nº 51 – 54.	Rv. 4	Rv. 15 y 19

Por lo cual se requiere al solicitante la corrección del error, es decir, que se retire esa materia de una de ellas y se deje sólo en la otra, sin que la modificación implique una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

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. Para la presente solicitud se estudió el artículo reivindicatorio completo.

Título de la solicitud: “Proteínas de unión a la proteína RGM A, sus construcciones y conjugados de anticuerpos monoclonales contra la proteína RGM A” (modificado Fl. 372).

El problema planteado en ésta solicitud consiste en la necesidad de interferir la función de la proteína RGM para asegurar la correcta función de proteínas involucradas en la neuroregeneración, específicamente neurogenina, BMP-2 y BMP-4, con el fin de tratar enfermedades y condiciones asociadas a la ausencia de regeneración axonal como la esclerosis múltiple, la isquemia cerebral, lesiones de medula espinal, entre otras.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo monoclonal con un dominio de unión a una molécula RGM, donde dicho dominio comprende al menos dos conjuntos de CDR de dominios variables que se seleccionan de un grupo que consiste del conjunto VH 5F9 (SEQ ID Nº 57, 58 y 59) y del conjunto VL-5F9 (SEQ ID Nº 60, 61 y 62) ; y de un grupo que consiste del conjunto VH 8D1 (SEQ ID Nº 63, 64 y 67) y del conjunto VL-8D1 (SEQ ID Nº 66, 67 y 68).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/22, A16K 39/395.

5. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal c)

Teniendo en cuenta el artículo citado, las plantas y los animales o partes de los mismos hacen parte de la materia que no es patentable. El objeto de las reivindicación 9 no es patentable debido a que hace referencia a una solicitud de patente de una célula huésped transformada que no esta definida en términos de línea celular.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión por cuanto:

1) Las reivindicaciones 1 y 3-4 carecen de claridad puesto que contiene múltiples conectores de manera que no resulta evidente cuál es la parte que caracteriza la reivindicación. Se tiene entre otras: 1) caracterizado porque, 2) en donde dicho anticuerpo, 3) que consiste, 4) donde dicho dominio, etc. Se debe revisar la redacción de estas reivindicaciones;

2) La reivindicación 1 está definida por un resultado que se pretende alcanzar en la medida que indica un anticuerpo es capaz de unirse a un epitope de una molécula de RGM, esto es la función que se busca lograr pero sin indicación del cómo se logra, es decir, sin indicación estructural del epitope al cual se une. Se debe revisar la redacción de ésta reivindicación;

3) Las secuencias de aminoácidos del anticuerpo reclamado no deben definirse a partir de porcentajes de identidad (Reivindicación 2). Se sugiere reivindicarlo por su estructura particular;

4) Las reivindicaciones 5 y 6 no adicionan características a las ya mencionadas en la reivindicación independiente 1 que limiten el objeto a proteger;

5) La molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleotídica de la misma y hacer referencia a la(s) secuencia(s) del anticuerpo completo (reivindicación 7) indicando además el número de identificación SEQ ID Nº;

6) Un vector debe reclamarse con una identificación y una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene, tal como esta sustentado en la descripción (Ejemplo 7, Fl. 253-254) (reivindicación 8);

7) La célula huésped transformada, reclamada en las reivindicación 9, debe ser definida como una línea celular, y debe estar sustentada en la descripción;

8) Las reivindicaciones de procedimiento deben referirse a unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada. El método de producción del anticuerpo de la reivindicación 10 corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca producir una proteína que se una a RGM, sin indicar las condiciones específicas en que debiera realizarse el cultivo de la célula, ni las características del medio que le permitieran a la célula producir la proteína de interés. Se sugiere caracterizar dicho método a partir de las etapas especificas que poseen e indicar las modificaciones especificas realizadas al anticuerpo;

9) Una composición farmacéutica debe estar definida por su estructura en términos de sus elementos esenciales (compuesto activo y excipientes) y sus proporciones (Reivindicación 11).

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo No. 1: Anticuerpo monoclonal cuyo dominio de unión a antígeno (molécula RGM) comprende el conjunto de CDRs VH 5F9 y VL 5F9.

Grupo No. 2: Anticuerpo monoclonal cuyo dominio de unión a antígeno (molécula RGM) comprende el conjunto de CDRs VH 8D1 y VL 8D1.

No se guarda un concepto común inventivo porque los anticuerpos no comparten una estructura esencial para la actividad común. Así mismo, el único concepto común inventivo, un anticuerpo capaz de unirse a una molécula RGM, ya había sido divulgado con anterioridad en el estado de la técnica (Documento D1 y D2).

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

8. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de PROCAPS

1) El opositor advierte que ésta solicitud pretende obtener patente para el uso y métodos de tratamiento, correspondientes a materia no patentable de conformidad con el artículo 20D 486.

2) Dice el opositor que las reivindicaciones de la presente solicitud carecen de nivel inventivo según previa publicación de Hata *et al*. (2006)[1], la cual enseña el efecto de anticuerpos neutralizados contra RGMa en la regeneración axonal. La oposición establece que a partir de esta divulgación y los conocimientos de un experto en la materia técnica, se podrían derivar con obviedad los anticuerpos reivindicados en la presente solicitud.

Respuestas del Solicitante

Como respuesta al argumento 1 de la oposición, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, donde excluye las reivindicaciones que hacían referencia a usos o métodos de tratamiento.

En respuesta del argumento 2 de la oposición, el solicitante afirma que no hay elementos en la publicación presentada, que revelen o sugieran los anticuerpos reivindicados de la presente solicitud, pues Hata *et al.* (2006) no enseña los anticuerpos 5F9 y 8D1 y la persona versada en la materia no podría llegar a la materia reivindicada.

Respuesta del Examinador Técnico

El argumento 1 de la oposición se declara infundado puesto que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante no presenta ninguna reivindicación referente a un uso o método de tratamiento que está en oposición a lo estipulado en el artículo 20 D486.

Con respecto al argumento 2, el documento presentado por la oposición no desvirtúa el nivel inventivo de esta solicitud, ya que en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante los anticuerpos están definidos tanto por su función como por su estructura completa. Debido a que el documento enseña anticuerpos con la misma función de unión a RGM, pero no enseña su estructura, dicho documento no se considerará dentro del examen de patentabilidad.

9. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la primera fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Febrero 29 de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1[2]	US2007/0071675	"Dual variable domain	29 de Marzo 2007

1 Hata, K., *etal*.2006. RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury. The Journal of Cell Biology, 173(1): 47-58.

	A1	immunoglobulin and uses thereof"	
D2[3]	Hata *etal*.2006	"RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury"	3 de Abril 2006

El documento D1 divulga proteínas de unión multivalentes capaces de unirse a dos o más antígenos con alta afinidad, además enseña los métodos para su construcción y usos en la prevención y tratamiento de enfermedades.
El documento D2 divulga un anticuerpo contra RGM A de ratas que *in vitro* bloquea eficientemente el efecto de inhibición de regeneración axonal de RGM A.

10.Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo inventivo 2:

Según la reivindicación 1, el anticuerpo de unión a RGM comprende el conjunto de CDRs VH 8D1 (SEQ ID Nº 55) y VL 8D1 (SEQ ID Nº 56) (de acuerdo con la tabla de reivindicación 1 Fl. 433).

La reivindicación 7 un ácido nucleico aislado que codifica para el anticuerpo anti-RGM.

La reivindicación 8 reclama un vector que contiene el ácido nucleico aislado.

La reivindicación 10 reclama un método para producir una proteína de unión a RGM que comprende cultivar una célula huésped bajo condiciones suficientes.

La reivindicación 11reclama una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El documento D1 divulga proteínas de unión a diferentes antígenos, entre ellos RGMa y RGMb (Pág. 121 Col. 2 Rv 25). Una de las secuencias de aminoácidos para una región variable de cadena pesada (SEQ N°106) de dicho documento D1 tiene un porcentaje de identidad del 100% con la secuencia de la cadena pesada del anticuerpo 8D1 (SEQ ID Nº 55) de la presente solicitud. Además, la región variable en mención (SEQ N°55) contiene de forma idéntica las secuencias reivindicadas de los CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 del conjunto VH 8D1 (SEQ ID N°63, 64, y 65) de la solicitud (figura 1). En consecuencia, el conjunto VH 8D1 se encontró idéntico a lo divulgado en el documento D1, y por lo tanto carece de novedad.

2 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=US20070071675

3 Hata, K., *etal*.2006. RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury. The Journal of Cell Biology, 173(1): 47-58.

US20070071675_106 Sequence 106 from Patent US 20070071675 Organism: Homo sapiens

Sequence ID: lcl|18813 Length: 121 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 121 Graphics ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
249 bits(637)	5e-91	Compositional matrix adjust.	121/121(100%)	121/121(100%)	0/121(0%)

```
Query  1    EVQLQQSGPELVKPGTSVKMSCKTSGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIIPYNDNTKY  60
            EVQLQQSGPELVKPGTSVKMSCKTSGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIIPYNDNTKY
Sbjct  1    EVQLQQSGPELVKPGTSVKMSCKTSGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYIIPYNDNTKY  60

Query  61   NEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARRNEYYGSSFFDYWGQGTTLTVS  120
            NEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARRNEYYGSSFFDYWGQGTTLTVS
Sbjct  61   NEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARRNEYYGSSFFDYWGQGTTLTVS  120

Query  121  S  121
            S
Sbjct  121  S  121
```

Figura 1. Alineamiento de proteínas (Blastp) elaborado en NCBI que muestra porcentaje de identidad del 100% entre la SEQ Nº55 de la presente solicitud (Query) y la SEQ Nº 106 del D1 (Sbjct). En recuadros rojos se muestran los CDR que corresponden la las secuencias idénticas SEQ N°63, 64 y 65, respectivamente. Cobertura de alineamiento del 100%.

La diferencia entre la invención del grupo inventivo 2 (definida en la reivindicación 1) y el anticuerpo del documento D1, radica en la cadena liviana de este último , la cual difiere en un 30 % con la cadena liviana de la presente invención. El mismo documento D1 enseña una secuencia aminoácidos para una región liviana de un anticuerpo (SEQ ID Nº 110), la cual tiene un porcentaje de identidad del 70% con la secuencia de la cadena liviana del anticuerpo 8D1 (SEQ ID Nº 56) de la presente solicitud (Figura 2).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al anticuerpo reclamado en la presente solicitud puesto que se une específicamente a RGM humana, tal como lo hacen los anticuerpos del documento D1.

US20070071675_110 Sequence 110 from Patent US 20070071675 Organism: Homo sapiens

Sequence ID: lcl|32833 Length: 108 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 108 Graphics ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
152 bits(383)	5e-53	Compositional matrix adjust.	76/108(70%)	84/108(77%)	0/108(0%)

```
Query  1    DIQMTQSPASLSASLEEIVTITCQASQDIDNYLAWYHQKPGKSPRLLIYGATNLADGVPS  60
            DIQMTQSPASLSAS+ E VTITC+ S  + NYL WY QK GKSP+LL+Y A  LADGVPS
Sbjct  1    DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRGSGILHNYLVWYQQKQGKSPQLLVYSAKILADGVPS  60

Query  61   RFSGSRSGTQFSLKINRLQIEDLGIYYCLQGYIPPRTFGGGTKLELKR  108
            RFSGS SGTQ+SLKIN LQ ED G YYC   +  P TFG GTKLE+KR
Sbjct  61   RFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWSTPFTFGSGTKLEIKR  108
```

Figura 2. Alineamiento de proteínas (Blastp) elaborado en NCBI que muestra porcentaje de identidad del 70% entre la SEQ Nº56 de la presente solicitud (Query) y la SEQ Nº 110 del D1 (Sbjct). Cobertura de alineamiento del 100%.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de producir anticuerpos para inhibir la actividad de RGM, alternativos a los ya conocidos en D1.

Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba un anticuerpo capaz de unirse a la RGMa y RGMb, cuya secuencia de cadena pesada y secuencia de cadena liviana corresponden a las SEQ Nº106 y Nº 110 (Pág, 62 Tabla 26), que corresponden a la SEQ ID Nº 55 y la SEQ ID Nº 56 de la presente solicitud, respectivamente, la persona del oficio normalmente versada en la materia a partir de las cadenas livianas y pesadas del anticuerpo divulgado en D1 lograría realizar el anticuerpo de la presente solicitud con dichas variantes o modificaciones y prever que los mismos tendrían actividad anti-RGMa.

De esta manera, el anticuerpo de la invención reclamada en el grupo inventivo 2 carece de nivel inventivo y no cumple con el artículo 18 de la D486.

De la misma manera, las reivindicaciones dependientes 2 – 6 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La característica esencial de la reivindicación 7 ya había sido divulgada previamente en el documento D1, pues enseña un ácido nucleico aislado que codifica para una proteína de unión (Pág.122 Rv. 52).

Por lo tanto, la reivindicación 7 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18 D 486).

De igual manera, la característica esencial de la reivindicación 8 ya había sido divulgada previamente en el documento D1, al enseñar un vector que contiene el ácido nucleico aislado (Pág.122 Rv. 53).

En consecuencia, la reivindicación 8 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18 D 486).

La característica esencial de la reivindicación 10 ya había sido divulgada con anterioridad en el documento D1, pues se enseña un método para producir una proteína de unión a antígeno que comprende cultivar una célula huésped bajo condiciones suficientes (Pág.122 Rv. 66).

Por lo tanto, la reivindicación 10 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18 D 486).

Finalmente, la característica esencial de la reivindicación 11 ya había sido divulgada igualmente en el documento D1, el cual reclama una composición farmacéutica que contiene la proteína de unión y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 5 Párr. [0035]).

En conclusión, la reivindicación 11 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18 D 486).

11. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2007/0071675	1 - 11	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 2013-05-14

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon