SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 10-134183- -9 **FECHA**: 2013-12-19 13:16:42
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES **EVE:** 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II **FOLIOS**: 8
ACT: 519 PRESENTACION

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 10-134183- -9
Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 519
Oficio: 23351
Folios: 8

Patente de Invención	**X**			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	**X**	Capítulo I		Capítulo II	**X**
No. Solicitud Internacional	PCT/US2009/041945				
Fecha de Presentación Internacional	28/04/2009				

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:	Radicado No. 10-134183-00000	26/Octubre/2010
Reivindicaciones:	Radicado No. 10-134183-00008	16/abril/2013
Dibujos:	Radicado No. 10-134183-00000	26/Octubre/2010
Secuencias:	Radicado No. 10-134183-00000	26/Octubre/2010
Prioridades:	US 61 125 834	29/Abril/2008
	US 61 134 283	08/Julio/2008
	US 61 197 191	23/Octubre/2008
	US 61 199 009	12/Noviembre/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. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

No se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 10-134183-A-00000-0000, porque contiene la misma materia del capítulo reivindicatorio originalmente presentado para la solicitud parental radicado bajo el N° 10-134183-00004-0000 del 14 de marzo de 2011, por lo que no requiere un nuevo estudio de patentabilidad. Además, en la solicitud fraccionaria persiste la falta de unidad de invención que fue trasladada en el acto oficial. La tabla a continuación presenta la superposición de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado para la solicitud parental bajo escrito radicado No. 10-134183-00008-0000 y la reivindicación 1 de la división solicitada, las cuales, aunque mencionen proteínas de unión dual a diferentes antígenos, el empleo de la conjunción “y/o” entre la caracterización de los dominios variables (1) y (2) de todas las realizaciones a-h, denota que puede seleccionarse sólo uno de los dos anticuerpos, y en este sentido, ambas solicitudes reclaman en efecto una proteína de unión a VEGF (literal (1) de la reivindicación).

Solicitud fraccionaria	**Solicitud parental**
Una proteína de unión que comprende una primera y segunda cadenas de polipéptido, cada una independientemente comprendiendo VD1-(X1)n-Vd2-C-(X2)n	Una proteína de unión que comprende una primera y segunda cadenas de polipéptido, cada una independientemente comprendiendo VD1-(X1)n-Vd2-C-(X2)n
En donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un primer sitio funcional de unión al objetivo y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un segundo sitio funcional de unión al objetivo, y donde;	En donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un primer sitio funcional de unión al objetivo y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un segundo sitio funcional de unión al objetivo, y donde;
(1) Los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para VEGF comprenden Tres CDRs de SEQ ID No. 53 y tres CDRs de SEQ ID No. 54, Tres CDRs de SEQ ID No. 77 y tres CDRs de SEQ ID No. 78, o Tres CDRs de SEQ ID No. 79 y tres CDRs de SEQ ID No. 80, **y/o**	(1) Los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para VEGF comprenden Tres CDRs de SEQ ID No. 53 y tres CDRs de SEQ ID No. 54, Tres CDRs de SEQ ID No. 77 y tres CDRs de SEQ ID No. 78, o Tres CDRs de SEQ ID No. 79 y tres CDRs de SEQ ID No. 80, **y/o**
(2) Los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para EGFR comprenden Tres CDRs de SEQ ID No. 31 y tres CDRs de SEQ ID No. 32, o Tres CDRs de SEQ ID No. 59 y tres CDRs de SEQ ID No. 60.	(2) Los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para DLL4 comprenden Tres CDRs de SEQ ID No. 55 y tres CDRs de SEQ ID No. 56, o Tres CDRs de SEQ ID No. 75 y tres CDRs de SEQ ID No. 76, o Tres CDRs de SEQ ID No. 81 y tres CDRs de SEQ ID No. 82 o Tres CDRs de SEQ ID No. 83 y tres CDRs de SEQ ID No. 84.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capitulo 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 capítulo reivindicatorio completo (Radicado No. 10-134183-00008-0000).

Título de la solicitud: “Inmunoglobulinas de dominio variable dual y usos de las mismas”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de mejora de las proteínas multivalentes de unión capaces de unir dos o más antígenos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona proteínas multivalentes de unión capaces de unirse a VEGF y DLL4 con alta afinidad.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/00.

5. De la solicitud de patente

Titulo

De acuerdo con el objeto estudiado y para diferenciar esta solicitud de la solicitud fraccionaria se modifica el título de la invención de la siguiente manera: PROTEÍNAS DE UNIÓN DUAL ESPECÍFICA A VEGF Y DLL4.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio completo carece de claridad y concisión.

1). En primer lugar, se recuerda a la solicitante que una proteína de unión o anticuerpo debe ser reclamado por sus seis CDRs o por la cadena variable ligera y la cadena variable pesada.

En la reivindicación 1 se reclama una proteína de unión que comprende dos cadenas de polipéptido, donde cada una de las cadenas tiene dos dominios variables. De acuerdo con la reivindicación 4 puede interpretarse que dichos dominios variables definidos como VD1 y VD2 corresponden a las cadenas variables ligeras y pesadas, sin embargo, el capítulo reivindicatorio no deja claro cuál de dichos dominios variables corresponde a la cadena variable ligera y cual a la cadena variable pesada. Además, en la reivindicación 1 se caracteriza a los dominios variables a partir de secuencias de CDRs que en realidad no corresponden a CDRs sino a cadenas variables ligeras y pesadas (SEQ ID Nos. 53 - 56, 75 - 84). La reivindicación 2 también menciona dichas secuencias sin explicar si se trata de cadenas variables ligeras o pesadas, ni tampoco como deben seleccionarse para cada realización.

Por otro lado, en las reivindicaciones 1 - 3 se reclama una proteína de unión que comprenden dos polipéptidos, donde cada uno de los polipéptidos está definido por la formula VD1-(X1)n-Vd2-C-(X2)n, sin que sea explicado de forma clara cada uno de los componentes puesto que la reivindicación independiente debe contener todas las características que definen la invención. Si bien en la descripción se afirma que C es un dominio constante que puede ser de cadena ligera o cadena pesada, en el capítulo reivindicatorio su secuencia no está caracterizada; la expresión "*X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1*" tampoco es claro pues en el capítulo no se aclara la secuencia del enlazador ni mucho menos que es CH1. Además, las reivindicaciones 6 y 7 que indican que X1 puede ser cualquiera de las secuencias 1 a 26 y que X1 no es CL, tampoco son claras pues no se explica que es CL y el hecho de escoger entre veintiséis secuencias le resta concisión a la invención. Tampoco es claro cómo ambos dominios variables pueden estar unidos en ausencia de un enlazador (cuando n vale cero). Por último debe indicarse a que inmunoglobulina corresponde la región Fc.

Sumado a lo anterior, la reivindicación 1 menciona que la proteína de unión que es capaz de unirse a VEGF y DLL4 comprende los literales i) y/o ii), correspondiendo i) a la caracterización de los dominios variables de VEGF, y ii) a los dominios variables de DLL4. En este sentido, el empleo de la conjunción copulativa "*y*", y de la conjunción disyuntiva "*o*",

entre la caracterización de los dominios variables (i) y (ii), denota que pueden seleccionarse los dos (i) y ii)) o sólo uno de los dos anticuerpos i) o ii); lo cual no estaría reclamando una proteína dual, como es la intención de la solicitud.

Adicionalmente, se mencionan valores de EC50, lo cual corresponde a un resultado a alcanzar que debe mencionarse en la memoria descriptiva, pero no debe hacer parte de las reivindicaciones (reivindicaciones 1 y 2).

Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

2). La reivindicación 5 no es clara puesto que reclama una proteína de unión con cuatro sitios funcionales, sin que estos estén caracterizados.

3). La reivindicación 8 no es concisa ya que reclama una proteína de unión donde las cadenas pueden seleccionarse de una lista de 191 secuencias. Como no se da a conocer si se trata de secuencias de cadenas variables o constantes de cadenas ligeras o pesadas pareciera que se estuvieran reclamando 191 anticuerpos diferentes. Si se trata de variantes de la proteína de unión reclamada en la reivindicación 1, dicha reivindicación debe ser una reivindicación dependiente.

4). Un ácido nucleico debe reclamarse por su secuencia de nucleótidos mas no por el polipéptido que codifica (Reivindicación 10).

5). En el método de la reivindicación 13, deben mencionarse cada una de las etapas que lo caracterizan, especificando las condiciones mencionadas.

6). Se debe aclarar si la composición farmacéutica de la reivindicación 15 es la misma del conjugado de la reivindicación 9.

7). Un kit está conformado por preparaciones combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito. Según lo anterior, el objeto reclamado en la reivindicación 20 no corresponde a un kit pues comprende un solo componente, el cual es una proteína de unión. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

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.

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: abril 29 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2007/071675	“Dual variable domain immunoglobulin and uses thereof”	29/marzo/2007
D3	US7060269	“Anti-Vegf Antibodies”	13/junio/2006
D4	TW 200815467	“Anti-dll4 Antibodies and Methods using same”	01/Abril/2008

El documento D1[1] enseña el diseño multivalente y multiespecífico de proteínas de unión

1 http://www.lens.org/lens/patent/US_2007_0071675_A1

de dominio variable dual útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas (resumen).

El documento D3[2] divulga anticuerpos humanizados anti-VEGF y variantes de los mismos con alta afinidad y que son empleados en el tratamiento de tumores (resumen).

El documento D4[3] enseña anticuerpos anti-DLL4, composiciones que los comprenden y métodos para el uso de los mismos (resumen).

7. **Examen de Patentabilidad** (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en "*Una proteína de unión que comprende una primera y segunda cadenas de polipéptido*…" (Pág. 11, Radicado No. 10-134183-00008-0000).

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

Características esenciales	D1
Una proteína de unión que comprende una primera y segunda cadenas de polipéptido, cada una independientemente comprendiendo VD1-(X1)n-Vd2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, C es un dominio constante, X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1, X2 es una región Fc, n es 0 o 1;	Una proteína de unión que comprende dos cadenas de polipéptido, cada una comprendiendo VD1-(X1) n-VD2-C (X2) n, en donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, C es un dominio constante, X1 es un enlazador con la condición de que X1 no es CH1, X2 representa una región Fc y n es 0 o 1 (Párr. [0016]).
en donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadena de polipéptido forman un primer sitio funcional de unión al objetivo y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un segundo sitio funcional al objetivo,	donde en el primer polipéptido VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada y en el segundo polipéptido VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera, VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera. Donde dichos VD1 y VD2 son capaces de unirse a antígenos (Párr. [0016]).
(1) Los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para VEGF comprenden Tres CDRs de SEQ ID No. 53 y tres CDRs de SEQ ID No. 54, Tres CDRs de SEQ ID No. 77 y tres CDRs de SEQ ID No. 78, o Tres CDRs de SEQ ID No. 79 y tres CDRs de SEQ ID No. 80, **y/o**	donde el objetivo puede ser VEGF (Párr. [0017]).
(2) Los dominios variables que forman un sitio funcional de unión al objetivo para DLL4 comprenden Tres CDRs de SEQ ID No. 55 y tres CDRs de SEQ ID No. 56, o Tres CDRs de SEQ ID No. 75 y tres CDRs de SEQ ID No. 76, o Tres CDRs de SEQ ID No. 81 y tres CDRs de SEQ ID No. 82 o Tres CDRs de SEQ ID No. 83 y tres CDRs de SEQ ID No. 84.	No menciona

Como se dijo anteriormente, el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1 puesto que da a conocer proteínas de unión de dominio variable dual que comprenden dos cadenas de polipéptido, cada una comprendiendo VD1-(X1) n-VD2-C (X2)n (Párr. [0016]). Dichas proteínas de unión dual son capaces modular la función la biológica de uno o más blancos, los cuales son preferiblemente seleccionados de enzimas, receptores, proteínas de superficie celular y proteínas asociadas con citoquinas, dentro de las que

2 http://www.lens.org/lens/patent/US_7060269_B1

3 Buscar en http://worldwide.espacenet.com

se encuentra VEGF (Párr. [0017]). Divulga también composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de unión (Párr. [0035]).

La diferencia entre la presente invención y la materia divulgada en el documento D1 es que este último no incluye dentro de los antígenos blanco a DLL4 en conjugación con VEGF.

El efecto que logra incluir esta característica es que la proteína de unión de la presente invención se une específicamente a DLL4 y VEGF con alta afinidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la proteína de unión dual del documento D1 para obtener proteínas de unión dual alternas a las ya existentes que se unan a DLL4 y a VEGF”.

Sin embargo, la construcción de anticuerpos anti-VEGF y anti-DLL4 ya es conocida en el estado de la técnica. El documento D3 enseña secuencias de aminoácidos para las cadenas variables ligeras y pesadas de anticuerpos murinos y humanizados que se unen a VEGF con alta afinidad (figuras 1 - 5). El documento D4 enseña dominios variables de cadena pesada y ligera de anticuerpos de unión específica a DLL4, así como composiciones, métodos y kits relacionados a dichos anticuerpos (figura 6). La tablas 2 y 3 presentan respectivamente el porcentaje de identidad de las secuencias de cadenas variables pesadas y ligeras de los dos anticuerpos de la presente invención con las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos de las anterioridades.

Tabla 2. Comparación de los porcentajes de identidad entre las cadenas VH y VL del anticuerpo anti-VEGF de la presente solicitud y el anticuerpo VEGF divulgado en el documento D3.

Solicitud	D3	Identidad (Blastp*)
Cadena variable pesada		
SEQ ID No. 53,	Seq ID No. 16	96%
SEQ ID No. 77 ó	Seq ID No. 11	79%
SEQ ID No. 79	Seq ID No. 11	77%
Cadena variable ligera		
SEQ ID No. 54,	Seq ID No. 8	100%
SEQ ID No. 78 ó	Seq ID No. 12	88%
SEQ ID No. 80	Seq ID No. 12	91%

*Blast de proteínas realizado en NCBI.

Tabla 3. Comparación de los porcentajes de identidad entre las cadenas VH y VL del anticuerpo anti-DLL4 de la presente solicitud y el anticuerpo DLL4 divulgado en el documento D4.

Solicitud	D4	Identidad (Blastp*)
Cadena variable pesada		
SEQ ID No. 55,	Seq ID No. 54	96%
SEQ ID No. 75,	Seq ID No. 54	57%
SEQ ID No. 81 ó	Seq ID No. 54	53%
SEQ ID No. 83	Seq ID No. 54	53%
Cadena variable ligera		
SEQ ID No. 56,	Seq ID No. 55	96%
SEQ ID No. 76,	Seq ID No. 55	69%
SEQ ID No. 82 ó	Seq ID No. 55	68%
SEQ ID No. 84	Seq ID No. 55	41%

*Blast de proteínas realizado en NCBI.

En este sentido, resultaría una tarea previsible para la persona mediamente versada en la materia la selección de anticuerpos conocidos en el estado de la técnica, como los conocidos en los documentos D3 y D4, realizar modificaciones conservativas en las secuencias de sus cadenas variables VL y VH e incorporarlos en la construcción de una proteína de unión dual como las del documento D1, para lograr con certeza la proteína de unión reclamada en la reivindicación 1. En consecuencia, la solución propuesta se considera obvia y por lo tanto sin altura inventiva.

En conclusión, la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 20 tampoco no incluyen características que le confieran nivel inventivo a la presente invención, por lo tanto también carecen de nivel inventivo frente a los documentos D1, D3 y D4.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2007/071675	1 - 20	Nivel inventivo
D3	US7060269	1 - 20	Nivel inventivo
D4	TW 200815467 A	1 - 20	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos de la solicitante

Argumentos con respecto al nivel inventivo

Frente a los argumentos presentados por la solicitante mediante escrito radicado bajo el No. 10-134183-00008-0000, se aclara que si bien el documento D1 no menciona una proteína de unión a DLL4 y VEGF, de la forma como se ha expresado en el presente examen de patentabilidad, los documentos D1, D3 y D4 en conjunto afectan el nivel inventivo de la solicitud.

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 del día siguiente 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 2013-12-24

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez