

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	10-123949- -14	FECHA:	2014-03-07 19:19:01
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
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)
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Asunto: Radicación: 10-123949- -14
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 3083
 Folios: 8

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/JP2009/057309				
Fecha de Presentación Internacional	10/04/2009				

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. 10-123949-00000-0000	6/Octubre/2010
Reivindicaciones:	Radicado No. 10-123949-00000-0000	6/Octubre/2010
	Radicado No. 10-123949-00007-0000	11/Marzo/2013
	Radicado No. 10-123949-00008-0000	22/Abril/2013
Dibujos:	Radicado No. 10-123949-00000-0000	6/Octubre/2010
Listado de Secuencias:	Radicado No. 10-123949-00000-0000	6/Octubre/2010
Prioridad:	JP 2008-104147	11/Abril/2008
	JP 2008-247713	26/Septiembre/2008
	JP 2008-068744	19/Marzo/2009

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. 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 (Radicado No. 10-123949-00008-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “MOLÉCULAS DE UNIÓN AL ANTÍGENO QUE SE UNEN REPETIDAMENTE A DOS O MÁS MOLÉCULAS DE ANTÍGENO”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar métodos para mejorar la farmacocinética de las moléculas de unión a antígeno.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona moléculas de unión a antígeno y métodos para incrementar la cantidad de veces que los anticuerpos se unen a un antígeno, moléculas de unión al antígeno que tienen una farmacocinética mejorada y métodos para producir estas moléculas.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/395; C07K 16/28; C12P 21/08; G01N 33/15, 33/50.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 6 no son claras porque utilizan las expresiones “caracterizada porque tiene un valor de KD (...)”, “(...) en donde al menos un aminoácido ha sido sustituido por histidina (...)”, “caracterizada porque el anticuerpo se une a uno de los antígeno seleccionados de (...)”, que son resultados a alcanzar y no definen a la composición. Se recuerda a la solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma.

Las reivindicaciones 7 – 38 carecen de claridad y concisión porque los métodos reclamados no comprenden una serie de etapas ordenadas ni las condiciones en las que se llevan a cabo, que no permiten definir el alcance de la materia reclamada. Por ejemplo, el método es caracterizado por un resultado a alcanzar por la composición y no se define el anticuerpo ni la posición en la secuencia de aminoácidos donde ocurre la sustitución con histidina. Se recuerda a la solicitante que un anticuerpo se caracteriza 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.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. 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 11 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Letters, Vol. 309, Págs. 85-88	“The His-probe method: effects of histidine residues introduced into the complementary-determining regions of antibodies on antigen-antibody interactions at different pH values”	29/Noviembre/2007
D2	Amersham and Amersham Biosciences	“Affinity Chromatography: Principles and Methods”	2002

D1¹ divulga un método para mejorar la farmacocinética de una molécula de unión a antígeno que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR (Resumen y Pág. 86, Col. izquierda).

D2² enseña métodos relacionados con la separación de macromoléculas por cromatografía de afinidad (Págs. 16-18 y 137).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 7 consiste en un método para incrementar la cantidad farmacocinética de un anticuerpo usado como una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende el paso de sustituir al menos un aminoácido del anticuerpo por histidina, o insertar al menos una histidina en el anticuerpo.

Características esenciales	D1
Un método para incrementar la cantidad farmacocinética de un anticuerpo usado como una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende el paso de sustituir al menos un aminoácido del anticuerpo por histidina, o insertar al menos una histidina en el anticuerpo.	Un método para mejorar la farmacocinética de una molécula de unión a antígeno que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR. (Resumen y Pág. 86, Col. izquierda)

Las características esenciales del método de la reivindicación 7 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un método para mejorar la farmacocinética de una molécula de unión a antígeno que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR (Resumen y Pág. 86, Col. izquierda). El documento D1 también divulga la producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8, usando un método que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR de manera que se modifica su farmacocinética (Pág. 86, Col. izquierda y Pág. 87, Fig. 3).

En consecuencia, la reivindicación 7 y las reivindicaciones 8 – 19 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

1 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1511750>
 2 http://xray.bmc.uu.se/Courses/MPC/literature_files/affinity_chromatography.pdf

La reivindicación 20 consiste en un método para buscar un anticuerpo usado como una composición farmacéutica en donde la actividad de unión del anticuerpo a un primer pH es mayor que a un segundo pH, caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

- (a) unir un anticuerpo a una columna con un antígeno inmovilizado bajo una condición con el primer pH;
- (b) eluir el anticuerpo que ha sido unido a la columna al primer pH de la columna, bajo una condición con el segundo pH; y
- (c) recolectar el anticuerpo eluido.

Características esenciales	D2
Un método para buscar un anticuerpo usado como una composición farmacéutica en donde la actividad de unión del anticuerpo a un primer pH es mayor que a un segundo pH, caracterizado porque comprende los siguientes pasos:	Un método para separación de macromoléculas por cromatografía de afinidad que comprende:
(a) unir un anticuerpo a una columna con un antígeno inmovilizado bajo una condición con el primer pH;	Pasar una muestra de interés por una columna de afinidad previamente equilibrada de manera que sea inmovilizado el analito de interés (Pág. 17)
(b) eluir el anticuerpo que ha sido unido a la columna al primer pH de la columna, bajo una condición con el segundo pH; y	Eluir el analito de interés cambiando las condiciones del sistema, donde una opción corresponde al cambio de pH (Pág. 18)
(c) recolectar el anticuerpo eluido.	Recolectar el analito de interés (Pág. 137)

Las características esenciales del método de la reivindicación 20 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña métodos relacionados con la separación de macromoléculas por cromatografía de afinidad que comprenden los pasos de hacer pasar una muestra de interés (Pág. 17) por una columna de afinidad previamente equilibrada (Pág. 16) de manera que sea inmovilizado el analito de interés, eluir el analito de interés cambiando las condiciones del sistema, donde una opción es el cambio de pH (Pág. 18), y recolectar el analito de interés (Pág. 137).

En consecuencia, la reivindicación 20 y las reivindicaciones 21 – 31 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo, caracterizada porque tiene un valor de KD(PH 5,8)/KD(PH 7,4), definido como la relación entre la KD del antígeno a pH 5,8 y la KD del antígeno a pH 7,4, de 2 o más, en donde al menos un aminoácido del anticuerpo ha sido sustituido por histidina, o al menos una histidina ha sido insertada en el anticuerpo.

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

Características esenciales	D1
Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo, caracterizada porque tiene un valor de KD(PH 5,8)/KD(PH 7,4), definido como la relación entre la KD del antígeno a pH 5,8 y la KD del antígeno a pH 7,4, de 2 o más, en donde al menos un	Producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8 con una razón entre las KD superior a 2. (Pág. 87, Fig. 3)

aminoácido del anticuerpo ha sido sustituido por histidina, o al menos una histidina ha sido insertada en el anticuerpo.	
--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña la producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8 con una razón entre las KD superior a 2 (Pág. 87, Fig. 3), usando un método que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR de manera que modifica la farmacocinética del anticuerpo (Pág. 86, Col. izquierda)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que en la solicitud el anticuerpo se encuentra en una composición.

No existe evidencia de un efecto técnico mejorado por el hecho de incluir el anticuerpo descrito por D1 en una composición, y adicionalmente no hay divulgación de una composición farmacéutica caracterizada por sus ingredientes y proporciones.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo diseñar composiciones alternativas del anticuerpo.

Ahora bien, teniendo en cuenta que la composición no se encuentra caracterizada ya que no proporciona todos los componentes y proporciones que la definen, ni la estructura (SEQ ID NO) del anticuerpo que hace parte de la misma, sería obvio para una persona normalmente versada en la materia incluir los anticuerpos descritos en el documento D1 en una composición cualquiera, adecuada para aplicación en un sistema de entrega farmacéutico y por lo tanto, sin nivel inventivo.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 6 es obvia y no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 32 consiste en un método para producir un anticuerpo usado como una composición farmacéutica caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

- (a) determinar la actividad de unión al antígeno del anticuerpo a un pH de entre 6,7 y 10,0;
- (b) determinar la actividad de unión al antígeno del anticuerpo a un pH de entre 4,0 y 6,5;
- (c) seleccionar el anticuerpo cuya actividad de unión al antígeno a un pH de entre 6,7 y 10,0 es mayor que a un pH de entre 4,0 y 6,5;
- (d) obtener el gen que codifica el anticuerpo seleccionada en (c); y (e) introducir un vector que comprende el gen obtenido en (d) en una célula huésped; y
- (f) recuperar el anticuerpo del cultivo de la célula huésped en la cual el vector de (e) es introducido.

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

Características esenciales	D1	D2
Un método para producir un anticuerpo usado como una composición farmacéutica caracterizado porque comprende los siguientes pasos: (a) determinar la actividad de unión al antígeno del	Producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8 con una razón entre las KD superior a 2. (Pág. 87, Fig. 3)	Un método para separación de macromoléculas por cromatografía de afinidad que comprende: a) Pasar una muestra de interés por una columna de afinidad previamente

anticuerpo a un pH de entre 6,7 y 10,0; (b) determinar la actividad de unión al antígeno del anticuerpo a un pH de entre 4,0 y 6,5; (c) seleccionar el anticuerpo cuya actividad de unión al antígeno a un pH de entre 6,7 y 10,0 es mayor que a un pH de entre 4,0 y 6,5; (d) obtener el gen que codifica el anticuerpo seleccionada en (c); y (e) introducir un vector que comprende el gen obtenido en (d) en una célula huésped; y (f) recuperar el anticuerpo del cultivo de la célula huésped en la cual el vector de (e) es introducido.		equilibrada de manera que sea inmovilizado el analito de interés (Pág. 17); b) Eluir el analito de interés cambiando las condiciones del sistema, donde una opción corresponde al cambio de pH; y (Pág. 18) c) Recolectar el analito de interés (Pág. 137)
---	--	--

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la producción de anticuerpos con menor afinidad a pH 5.2 frente a la afinidad a pH 7.8 con una razón entre las KD mayor a 2, usando un método que comprende la inserción de un residuo de histidina en un CDR de manera que se modifica su farmacocinética (Pág. 86 Col. izquierda y Pág. 87, Fig. 3), así como la obtención de dichos anticuerpos mediante la inserción del gen que codifica en anticuerpo en un vector adecuado y la inserción de dicho vector en una célula huésped (Pág. 85. Col. derecha, Párr. 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 32 y lo divulgado en el documento D1 consiste en que la solicitud presenta los pasos a) a c) para la selección del anticuerpo deseado basados en la determinación de la afinidad del anticuerpo por el antígeno.

El efecto que logra el incluir dicha diferencia consiste en identificar aquellos anticuerpos con el KD adecuado al pH adecuado, es decir aquellos anticuerpos con menos actividad de unión al antígeno a pH 4 y que tengan mayor actividad en pH 6.7 y 10 para que permanezcan más tiempo circulando en el plasma.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los métodos conocidos en D1 para seleccionar los anticuerpos con menor actividad de unión al antígeno a pH 4 y que tengan mayor actividad en pH 6.7 y 10 para que permanezcan más tiempo circulando en el plasma.

Sin embargo, la utilización de una cromatografía de afinidad para la separación de anticuerpos teniendo en cuenta su pH de mayor afinidad es una técnica rutinaria, teniendo en cuenta que el documento D2 divulga métodos relacionados con la separación de macromoléculas por cromatografía de afinidad que comprenden los pasos de hacer pasar una muestra de interés (Pág. 17) por una columna de afinidad previamente equilibrada (Pág. 16), de manera que sea inmovilizado el analito de interés, eluir el analito de interés cambiando las condiciones del sistema, donde una opción es el cambio de pH (Pág. 18), y recolectar el analito de interés (Pág. 137).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una técnica de cromatografía de afinidad como la divulgada en el documento D2, para seleccionar los anticuerpos de interés, en el método de producción divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 32 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 32 y en las reivindicaciones 33 – 38 es obvia y no tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Letters, Vol. 309, Págs. 85-88	1 – 19 y 32 – 38	Novedad y Nivel inventivo
D2	Amersham and Amersham Biosciences	20 – 38	Novedad y 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 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 2014-03-11

Elaboró: Moncaleano Prado Juan David

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS