

ACT: 519 PRESENTACION

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

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/CU2009/000004				
Fecha de Presentación Internacional	22/06/2009				

Descripción:	Radicado No. 10-159623-00000-0000	20/Diciembre/2010
Reivindicaciones:	Radicado No. 10-159623-00000-0000	20/Diciembre/2010
	Radicado No. 10-159623-00008-0000	07/Octubre/2013
Dibujos:	Radicado No. 10-159623-00000-0000	20/Diciembre/2010
Prioridad:	CU 2008-0117	20/Junio/2008

1er Art 45

presente solicitud se estudió la única reivindicación del capítulo reivindicatorio presentado bajo el Radicado No. 10-159623-00008-0000.

Título de la solicitud: “Método para detectar inhibidores EGFR que se enlazan a los dominios I ó III y no al dominio II” (Modificado en Resolución 49856 de 23/Agosto/2013).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un método para la selección de moléculas con actividad como inhibidores del EGFR con efecto citostático y no citotóxico, para terapia tumoral alternativa.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para la selección de inhibidores del receptor de Factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mediante la detección de moléculas capaces de enlazarse al receptor por reconocimiento de los dominios de la región extracelular.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/22, A61K 39/395, A61P 35/00.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La única reivindicación del capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión por cuanto reclama un método a partir de un resultado a alcanzar sin incluir alguna característica técnica del mismo. No se ajusta a los parámetros establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 por cuanto no describe el método mediante una secuencia lógica de etapas, así como las condiciones en las que se lleva a cabo. A pesar de que define dos etapas, estas no corresponden a pasos dentro de un método sino a resultados esperados. Por ejemplo, no se describen los parámetros técnicos que permiten determinar que un inhibidor reconozca un determinado dominio, ni la técnica por medio de la cual se puede realizar la invención y que permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia detectar que un inhibidor reconozca al EGFR por los dominios I o III y que no se una al dominio II. No se menciona el proceso o las técnicas empleadas que permitan lograr dicho resultado ni tampoco se indica el modo de detección. En la etapa 2 la cual consiste en detectar los inhibidores que tienen actividad citostática sobre células que expresan el receptor, se menciona de manera general un “ensayo de actividad biológica apropiado” sin indicar cual ensayo es el llevado a cabo y bajo qué condiciones.

Además, la etapa 1 no está sustentada, puesto que según se indica en la memoria descriptiva *“Es otro de los objetos de la presente invención un método para la selección de inhibidores del EGFR con actividad citostática. Dicho método se basa fundamentalmente en la medición del contenido de ADN de las células por incorporación de yoduro de propidio en células permeabilizadas y fijadas, tal como se describe en el ejemplo 6 de la presente invención”*. En dicho ejemplo se demuestra el efecto citotóxico versus citostático de los anticuerpos monoclonales Cetuximab y Nimotuzumab sobre las células tumorales A431 y H125, usando un control positivo, a partir de un análisis con citometría de flujo. Por lo tanto, en la descripción no existe el sustento de estudios estructurales para la detección de los inhibidores a partir del modo de unión al receptor sino a partir de los porcentajes de células en las diferentes fases del ciclo celular. Se recuerda a la solicitante que las reivindicaciones deben estar enteramente sustentadas en la descripción.

Se recuerda a la solicitante que la forma correcta de reclamar un método o procedimiento es mediante una secuencia lógica de etapas y por las condiciones en que debiera llevarse a cabo. Además se recomienda tener en cuenta que la parte característica de la reivindicación debe incluir las características técnicas esenciales del objeto reclamado que permitan diferenciarlo del estado de la técnica.

Por otra parte, la forma como está reclamado el método, sin indicación de que se trate de un método in vitro, y al mencionar que pretende detectar inhibidores que tienen actividad

citostática sobre células, se entiende como un método realizado en humanos o animales, lo cual es materia exceptuada de patentabilidad de conformidad con la normatividad de este país.

Se recomienda hacer las correcciones 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: junio 20 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Janmaat et al. 2003	"Response to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Cells: Limited Antiproliferative Effects and Absence of Apoptosis Associated with Persistent Activity of Extracellular Signal-regulated Kinase or Akt Kinase Pathways"	Junio/2003
D2	Li et al. 2005	"Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetucimab."	Abril/2005

El documento D1¹ enseña los mecanismos moleculares que explican los efectos antitumorigénicos de los anticuerpos anti-EGFR Cetuximab y ZD1839 en dos líneas celulares (Resumen).

El documento D2² describe la unión del anticuerpo anti-EGFR cetucimab a EGFR por medio de un análisis de cristalografía de rayos X (resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: "un método para la selección de inhibidores con acción citostática y no citotóxica..."

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

Características esenciales	D1	D2
Método de selección de inhibidores sobre el receptor EGFR que consiste en	Método para determinar efectos citotóxicos y citostáticos in vitro después de la exposición a antagonistas del receptor EGFR (Pag. 2317, Col. izq. tercer párrafo)	
-Detectar los inhibidores que reconocen al EGFR por los dominios I o III de la región extracelular del receptor y que no se unan al dominio II	No menciona	Detectar el sitio de reconocimiento de Cetucimab al receptor de EGF (Resumen)
-Detectar los inhibidores que tienen actividad citostática sobre células que expresan el receptor mediante un ensayo de actividad biológica.	Tratar células con antagonistas de EGFR, analizar la distribución de las células en el ciclo celular por medio de citometría de flujo y determinar las porciones de células en cada fase del ciclo comparando los resultados para cada anticuerpo (Pág. 2318 col. izq. Subtítulo: "Cell Cycle Analysis and Cell Death Measurement")	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1 puesto que divulga la determinación de efectos citotóxicos y citostáticos de antagonistas del receptor EGFR a partir del análisis de la distribución de las células en el ciclo celular por medio de citometría de flujo y de la determinación de las porciones de células

1 <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/6/2316.full.pdf+html>

2 <http://theory.bio.uu.nl/immbio/pdf/Li2005.pdf>

en cada fase del ciclo comparando los resultados para cada anticuerpo empleado (Pág. 2318 col. izq. Subtítulo: “Cell Cycle Analysis and Cell Death Measurement”).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento del documento D1 consiste en que el método de selección reclamado es para inhibidores del receptor EGFR que reconocen al EGFR por los dominios I o III de la región extracelular del receptor y que no se unan al dominio II.

No existe evidencia de un efecto inesperado o sorprendente que dicha diferencia le confiera al método reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el procedimiento conocido en el documento D1 para conseguir un método de selección de inhibidores de EGFR alternativo”.

Sin embargo, el documento D2 ya daba a conocer los medios técnicos empleados para la identificación del sitio de unión del anticuerpo cetucimab a EGFR, el cual se une exclusivamente por el dominio III del receptor (Pág. 309 subtítulo: “Experimental procedures”, Pág. 304 figura 3). En ese sentido, para una persona medianamente versada en la materia habría resultado previsible la realización de los métodos descritos para la detección del dominio de unión de cetucimab a EGFR y los habría incorporado en el procedimiento conocido en el documento D1, para llegar de así al método de selección de inhibidores de EGFR reclamado en la presente solicitud. Más aún, cuando las aproximaciones experimentales y matemáticas para discernir si un agente anticancerígeno tiene efectos citotóxicos o citostáticos en células hacen parte del conocimiento del conjunto³. Vale la pena mencionar que según como discuten Rixe & Fojo 2007, para concluir si un medicamento no es citotóxico se deben hacer además ensayos in vivo y debe examinarse las dosis y el tiempo de los agentes evaluados (Pág. 7281 Col. der.).

Por otra parte, vale la pena aducir que es conocido del estado del arte que la molécula de EGF se une simultáneamente a los dominios I y III de la región extracelular del EGFR, haciendo que el receptor adopte una configuración activa y dejando libre para la dimerización al dominio II⁴ y que tal como lo menciona la solicitante en la descripción, los anticuerpos monoclonales que reconocen el EGFR y que se han estado probando en la clínica por su efecto terapéutico en tumores son moléculas que funcionan como antagonistas del EGF y se sabe que se unen al receptor inhibiendo la dimerización y la posterior fosforilación.

En consecuencia, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Janmaat et al. 2003	1	Nivel inventivo
D2	Li et al. 2005	1	Nivel inventivo

3 Rixe, O. & Fojo, T. 2007. Is Cell Death a Critical End Point for Anticancer Therapies or Is Cytostasis Sufficient? Clin Cancer Res 2007;13(24). En línea: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/24/7280.full.pdf+html>

4 Ferguson et al. 2003. EGF Activates Its Receptor by Removing Interactions that Autoinhibit Ectodomain Dimerization. Molecular Cell 11(2): 507 – 517. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620237>

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 2014-12-30

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon