

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 11-12635- -8	FECHA: 2014-08-25 13:37:46		
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)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Asunto: Radicación: 11-12635- -8
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 10773
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/US2009/052702				
Fecha de Presentación Internacional	04/08/2009				

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:	No. 11-012635-00000-0000	03/Febrero/2011
Reivindicaciones:	No. 11-012635-00000-0000	03/Febrero/2011
	No. 11-012635-00007-0000	20/Junio/2014
Dibujos:	No. 11-012635-00000-0000	03/Febrero/2011
Secuencias:	No. 11-012635-00000-0000	03/Febrero/2011
Prioridad:	US 61/085,980	08/Agosto/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. 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 estudiará la totalidad del capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1-35).

Título de la solicitud: “Anticuerpos monoclonales contra el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos completamente humanos anti-TFPI para evitar la inmunogenicidad de los anticuerpos y ser usados en el tratamiento de enfermedades hematológicas y cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos monoclonales contra el factor de la vía tisular (TFPI) humano, composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos y procedimientos de tratamiento de deficiencias o defectos en la coagulación genéticos y adquiridos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/36, C12P 21/08.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1 y 14 no son claras al ser definido el anticuerpo por un porcentaje de identidad que no permite definir el alcance de la invención y da lugar a múltiples opciones de secuencias que no fueron ensayadas, por lo tanto la reivindicación se considera carente de concisión y sustento en la descripción. Se sugiere restringir la invención a los anticuerpos que tienen sustento en la descripción.
- 2- La reivindicación 2 no es clara puesto que las CRDs se definen en base al porcentaje de identidad que da lugar a múltiples opciones de secuencias que no fueron ensayadas. Se le recuerda al solicitante que cambios en las CRDs dan lugar a modificaciones en la actividad biológica del anticuerpo. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que el anticuerpo debe ser definido por su estructura completa esto es, de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y cadena pesada ó las secuencias de las 6 CDRs ensayadas.
- 3- Hay inconsistencias entre las reivindicaciones de composición y la divulgación porque todo el eje temático de la solicitud es la obtención de anticuerpos anti-TFPI y en ningún caso corresponde al diseño y desarrollo de una verdadera composición. Se le recuerda al solicitante que una composición debe ser definida a partir de los ingredientes que la conforman y las proporciones de los mismos.
- 4- Las reivindicaciones 4, 12, 17 utilizan las expresiones “tienen una afinidad de unión al TFPI humano (...)” que son resultados a alcanzar y no definen al anticuerpo, 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 sugiere reemplazarlo por las características esenciales o estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, como la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesada ligera o la secuencia de aminoácidos de los 6 CDR. Se recomienda eliminar dichas reivindicaciones.

- 5- Las reivindicaciones 7 y 22 no son claras debido a que no tienen sustento en la descripción. El anticuerpo de cadena sencilla no fue probado ni tiene sustento. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.
- 6- Las reivindicaciones 5, 6, 8-11, 15, 19-21, 23-25 no son claras. No se puede reclamar el anticuerpo por referencia exclusiva a una sola CDR. El anticuerpo debe ser definido a partir de su estructura completa, esto es, de las secuencias de las regiones variables de la **cadena ligera y cadena pesada o las secuencias de los 6 CDRs**. La alusión a segmentos parciales de la molécula no permite definirla, menos aun cuando dicha alusión no establece ni siquiera todos los segmentos de unión (CDRs) de la misma. Se sugiere restringir la solicitud a los anticuerpos que tienen sustento en la descripción. Adicionalmente, no se puede definir el anticuerpo en base al porcentaje de identidad puesto que no permite definir el alcance de la invención.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga las composiciones que incluyen el anticuerpo Factor VIII o Factor IX, en ausencia de Factor VIII de manera suficientemente completa para que el la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla). Los ejemplos de la solicitud divulgan cribados en fase sólida y detección selectiva de la biblioteca de anticuerpos monoclonales, expresión y purificación de anticuerpos anti-TFPI, determinación de la CE₅₀ y la afinidad de unión de los anticuerpos anti-TFPI, conversión de Fab anti-TFPI en IgG, selección de anticuerpos neutralizantes, anticuerpos anti-TFPI acortando el tiempo de coagulación, anticuerpos solos o en combinación con el factor recombinante VIII o Factor IX, actividad funcional in vitro de los anticuerpos anti-TFPI, función de los anticuerpos anti-TFPI tras la conversión IgG quimérica, efecto sobre la tasa de supervivencia en el modelo de transección de la vena de la cola en ratones con hemofilia A, combinación del anticuerpo anti-TFPI con el factor VIIa, anticuerpos anti-TPFI con inhibidor FVIII, anticuerpos inhibidores que se unen al dominio 2 de Kunitz.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. 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:

1° Anticuerpos anti-TFPI de SEQ ID NO: 14 y SEQ ID NO: 16 (cuyo concepto común inventivo, anticuerpos de origen humano, están divulgados en los documentos US2004/0171538 y D2): Reivindicaciones 1-13

2° Anticuerpos anti-TFPI SEQ ID NO: 160 y SEQ ID NO: 158. Reivindicaciones 14-26

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.

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: Agosto 04 de 2008 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9709063	“Uses of TFPI inhibitor for treatment of cancer”	1997
D2	Welsch, et al., 1991. Thrombosis Research. Vol. 6: 2. Págs. 213–222	“Effect of lipoprotein-associated coagulation inhibitor (LACI) on thromboplastin-induced coagulation of normal and hemophiliac plasmas”	1991
D3	WO 2007/042309	“Generation And Profiling Of Fully Human Gold-derived Therapeutic Antibodies Specific For Human CD38”	19/Abril/2007
D4	US 2008/0026948	Protein (poly)peptides Libraries	31/Enero/2008

El documento D1¹ divulga el uso de anticuerpos anti-TFPI para el tratamiento de tumores. El documento sugiere el uso de anticuerpos humanos para el tratamiento en humanos (Pág. 9).

El documento D2² divulga el efecto curativo en pacientes con hemofilia con la administración de anticuerpos policlonales y monoclonales que se unen a TFPI (Resumen).

El documento D3³ divulga anticuerpos terapéuticos que se unen a CD38 y composiciones que comprenden dichos anticuerpos para el tratamiento de malignidades hematológicas (Resumen).

El documento D4⁴ divulga librerías de polipéptidos que comprende anticuerpos humanos (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“una composición que comprende un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende (...)”*

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

Características esenciales	D1	D3
Composición que comprende un anticuerpo monoclonal anti-TFPI con SEQ ID NO: 16 y SEQ ID NO: 14	Composiciones que comprende un anticuerpo anti-TFPI (Pág 9).	Composición que comprende un anticuerpo con SEQ ID NO: 60 y SEQ ID NO: 116

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1. El documento D1 divulga anticuerpos anti-TFPI para el tratamiento de tumores y sugiere el uso de anticuerpos humanos para el tratamiento en humanos (Pág. 9). El documento D3 divulga composiciones que comprenden anticuerpos terapéuticos que se unen a CD38 (Resumen).

1. http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=9709063&KC=&FT=E&locale=en_EP
2. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004938489190120L>
3. http://www.lens.org/lens/patent/WO_2007_042309_A2
4. http://www.lens.org/lens/patent/US_2008_0026948_A1

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en que el anticuerpo monoclonal tiene 90% de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 16 y 85% de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 14.

El efecto que logra el incluir la secuencia SEQ ID NO: 14 con un 85% de identidad y la SEQ ID NO: 16 con un 90% de identidad es que el anticuerpo se une a TFPI.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones conocidos en D1 para obtener anticuerpos monoclonales anti-TFPI con menor inmunogenicidad para hacerlos más eficientes en el tratamiento con humanos”.

Sin embargo, el uso en humanos de anticuerpos monoclonales humanos anti-TFPI para disminuir la inmunogenicidad y que se unen a TFPI, ya está divulgada en documento D1 que sugiere el uso de anticuerpos humanos para tratamiento (Pág. 9) y las secuencias con un porcentaje de identidad del 85% y del 90% ya están divulgadas en el documento D3 tiene un anticuerpo que tiene 88% de identidad con la SEQ ID NO: 14 y 85% de identidad con la SEQ ID NO: 16.

SEQ ID NO: 14

US_2012_0269817_A1_14

Sequence ID: lcl|51521 Length: 108 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 108		Graphics	▼ Next Match ▲ Previous Match		
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
196 bits(498)	2e-70	Compositional matrix adjust.	97/110(88%)	101/110(91%)	2/110(1%)
Query 1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLGNFYVHWYQQKPGQAPVLVIYEDSNRPSGIPER				60
	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNL N+Y HWYQQKPGQAPV+VIY D+NRPSGIPER				
Sbjct 1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRNYYAHWYQQKPGQAPVVIIYDNNRPSGIPER				60
Query 61	FSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSDWDMYRTIFVFGGGTKLTVLQ				110
	FSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC SWD + VFGGGTKLTVLQ				
Sbjct 61	FSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWD--DGVFVFGGGTKLTVLQ				108

SEQ ID NO: 16

US_2012_0269817_A1_16

Sequence ID: lcl|58839 Length: 117 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 117		Graphics	▼ Next Match ▲ Previous Match		
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
200 bits(509)	1e-71	Compositional matrix adjust.	104/122(85%)	109/122(89%)	5/122(4%)
Query 1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKGLEWVSNIYSDGSNIFY				60
	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SYGM WVRQAPGKGLEWVS+I S+I+Y				
Sbjct 1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYGMSWVRQAPGKGLEWVSIRGSSSTYY				60
Query 61	ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNMRYRWPFFHYFFDYWGQGTIVT				120
	ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR + Y+FDYWGQGTIVT				
Sbjct 61	ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARK-----YRYWFDYWGQGTIVT				115
Query 121	SS	122			
	SS				
Sbjct 116	SS	117			

De manera que el estado de la técnica sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual no se considera obvia.

La reivindicación 14 consiste en: “una composición que comprende un anticuerpo monoclonal aislado que se une al inhibidor de la vía del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende (...)”

Características esenciales	D4
Composición que comprende un anticuerpo monoclonal anti-TFPI con SEQ ID NO: 160 y SEQ	Anticuerpo que comprende un anticuerpo con SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 69

ID NO: 158	
------------	--

Los documentos D1 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 14. El documento D1 divulga anticuerpos anti-TFPI para el tratamiento de tumores y sugiere el uso de anticuerpos humanos para el tratamiento en humanos (Pág. 9). El documento D4 divulga anticuerpos que comprenden la SEQ ID No: 29 que tiene 89% de identidad con la SEQ ID NO: 158 y anticuerpos que comprenden la SEQ ID NO: 69 que tiene un 91% de identidad con la SEQ ID NO: 160.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 14 y el anticuerpo divulgado en D4 consiste en una composición que comprende el anticuerpo monoclonal anti-TFPI tiene SEQ ID NO: 158 y SEQ ID NO: 160.

SEQ ID NO: 158

Range 1: 1 to 114 Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
206 bits(524)	4e-74	Compositional matrix adjust.	102/114(89%)	107/114(93%)	0/114(0%)
Query 1	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA				60
Sbjct 1	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSL+ S+G YL+WYLQKPGQSPQLLIY GSNRA				60
Query 61	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRT				114
Sbjct 61	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQ+ + P TFGQGTKVEIKRT				114

SEQ ID 160

US_2012_0269817_A1_160

Sequence ID: lcl|29619 Length: 123 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 123 Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
226 bits(575)	1e-81	Compositional matrix adjust.	112/123(91%)	114/123(92%)	0/123(0%)
Query 1	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSAAWNWIQSPGRGLEWLGRTYYRSKWY				60
Sbjct 1	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSAAN+WIRQSPGRGLEWLG Y RSKWY				60
Query 61	NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARWGGDGFYAMDYWGQGTLVT				120
Sbjct 61	NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARW D + DYWGQGTLVT				120
Query 121	VSS	123			
Sbjct 121	VSS	123			

El efecto que logra el incluir las composiciones con anticuerpos anti-TFPI con secuencia SEQ ID NO: 158 y 160 es que el anticuerpo es menos inmunogénico para su uso en humanos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones conocidas en D1 para obtener anticuerpos monoclonales anti-TFPI con menor inmunogenicidad para hacerlos más eficientes en el tratamiento con humanos”.

Sin embargo, el uso en humanos de anticuerpos monoclonales humanos anti-TFPI para disminuir la inmunogenicidad, ya está divulgada en documento D1 que sugiere el uso de anticuerpos humanos para el tratamiento en humanos (Pág. 9) y el uso de anticuerpos con las mismas secuencias se encuentra divulgado en el documento D4.

De manera que el estado de la técnica sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación.

Por lo cual no se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 15-26 no mencionan alguna característica que hagan inventiva la composición de la reivindicación 14.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9709063	1-26	Nivel inventivo
D3	WO 2007/042309	1-13	Nivel Inventivo
D4	US 2008/0026948	14-26	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a D1 y D2

El señor solicitante reitera que los documentos D1 y D2 no divulgan las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos de las nuevas reivindicaciones.

Se aclara que se buscaron nuevos documentos que divulgan las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos.

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 2014-09-02

Elaboró: Lina Maria Lizaraso Trespalacios
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon