

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-112591- -8	FECHA: 2013-08-23 12:10:33
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Asunto: Radicación: 11-112591- -8
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 15889
 Folios: 7

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/US2010/028291				
Fecha de Presentación Internacional	23/03/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 11 a 126	01/09/2011
Descripción:	Folios 206 a 321	25/10/2011
Reivindicaciones: 1 a 36	Folios 140 a 144	01/09/2011
Reivindicaciones: 1 a 43	Folios 335 a 340	25/10/2011
Reivindicaciones: 1 a 31	Folios: 13 al 17 de Radicado N° 11-112591-00006-0000	
Prioridad:	US 61/163,241	25/03/2009

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, el solicitante pago la tasa correspondiente a las 21 reivindicaciones adicionales, por lo que se realiza estudio a la totalidad del capítulo presentado.

Título de la solicitud: **“Nuevos anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ y sus usos”**.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proveer un anticuerpo que inhiba la angiogénesis, por inhibición de la actividad de la glicoproteína $\alpha 5\beta 1$ y su interacción entre la célula y la matriz extracelular.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos que se unen a $\alpha 5\beta 1$, también conocida como integrina citoplásmica con dominio asociado a proteína, ITGB1BP1, e ICAP1. También se provee composiciones y el kit que comprenden los anticuerpos y métodos de preparación de los mismos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/395; A61P 35/00, C07K 16/28, C12N 15/3.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Se recomienda eliminar el texto “y sus usos” del título para que se ajuste a la materia en estudio.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 D486)

1. La reivindicación 1 reclama un anticuerpo definido por sus 6 CDRs, en donde cada CDR tiene múltiples opciones de conformación. Debido a que solo unos anticuerpos de estructura VH y VL fueron ensayados (Figura 4), la reclamación del anticuerpo debe restringirse a la estructura específica ensayada, definida por las secuencias de las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada. Esta objeción ya se había realizado en el oficio N°4821. De la forma como esta reclamado el anticuerpo carece de unidad de invención puesto que da lugar a múltiples moléculas que no guardan una estructura en común. Lo mismo aplica para las reivindicaciones 6, 12 a 14.
2. El anticuerpo reclamado en la reivindicación 2 da lugar a múltiples combinaciones de CDRs, las cuales carecen de sustento en la descripción. Los anticuerpos reclamados deben corresponder con los anticuerpos cuya estructura completa fue ensayada. Lo mismo aplica para la reivindicación 3.
3. Las reivindicaciones 8 a 10 carecen de claridad y concisión, puesto que la característica mencionada da lugar a múltiples opciones de secuencia que no fueron ensayadas en la solicitud, no tienen actividad comprobada y que carecen de sustento.
4. La reivindicación 11 se refiere a un resultado a alcanzar que incluye no solo la solución propuesta por la solicitud sino todas aquellas que se pueden realizar y dan lugar al mismo resultado, se recomienda retirar esta reivindicación o ajustarla incluyendo la característica técnica que da lugar a este resultado.

5. Las modificaciones del anticuerpo para hacerlo humanizado, quimérico, biespecífico o multiespecífico deben ser detalladas de manera que sea evidente la secuencia resultante y la estructura completa obtenida (reivindicación 17).
6. El fragmento reclamado en la reivindicación 18 carece de claridad puesto que no es posible establecer a que fragmento se refiere.
7. La molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleótida de la misma y hacer referencia a las) secuencia(s) del anticuerpo completo (reivindicación 9);
8. El método reclamado en la reivindicación 11 debe indicar sus etapas fundamentales y los elementos que intervienen en el mismo. Por ejemplo, indicar la línea celular empleada o tipo de célula, el medio de cultivo, las condiciones de cultivo, etc;
9. El inmunoconjugado reclamado en la reivindicación 24 carece de sustento en la descripción. Así, no es posible establecer a que agente citotóxico se refiere;
10. La composición farmacéutica que contiene un antagonista VEGF carece de sustento en la descripción.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado, carece de claridad e incumple el artículo 30 de la D486. Se recomienda al solicitante modificar las reivindicaciones de manera que se ajusten a la materia sustentada en la descripción y que cumplan con los requisitos de claridad, lo anterior puesto que varias de estas objeciones ya habían sido presentadas en el Oficio N°4821 y el capítulo reivindicatorio presentado no supera las observaciones realizadas.

5. Unidad de invención (Artículo 25 D486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque no hay una estructura en común que agrupe a las múltiples posibles combinaciones de secuencias reclamadas. Lo anterior, teniendo en cuenta que cada segmento CDR esta reclamado por varias alternativas de aminoácido por posición, lo cual hace que no sea evidente la estructura común entre los anticuerpos y no haya entero sustento para los anticuerpos que se pueden conformar.

Si bien, los anticuerpos reclamados fueron elaborados a partir de un único anticuerpo parental (18C12), resulta evidente que las variantes de anticuerpo que realmente tienen la actividad anti- $\alpha 5\beta 1$ son unas pocas (ver ejemplo 3) y de estas, la actividad del anticuerpo medida por su afinidad al antígeno blanco es diferente puesto que las modificaciones realizadas en las CDRs tienen un efecto significativo sobre su interacción con el antígeno, tal como se evidencia en la figura 5.

Así las cosas, el concepto común inventivo de la presente solicitud esta dado por la función de los anticuerpos reclamados, esto es, que son anticuerpos que se unen a la integrina $\alpha 5\beta 1$, donde este concepto común carece de novedad frente a las divulgaciones de los documentos D1 a D3. De esta manera, a partir de las modalidades preferidas de la invención se encuentra sustento para los siguientes grupos inventivos:

Grupo 1. Anticuerpo formado por la variante h18C12.v6 (anticuerpo con mayor sustento)

Grupo 2. Anticuerpo formado por la variante h18C12.v15

Grupo 3. Anticuerpo formado por las variantes h18C12.v3 y h18C12.v54

Grupo 4. Anticuerpo formado por la variante h18C12.v70

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, dejando en cada una de ellas un anticuerpo completo con pleno sustento en la presente descripción, es decir donde se demuestre su actividad y caracterización para la estructura completa del mismo, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras alternativas.

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: 25/03/2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2008/060645	"Combinatorial therapies"	22/05/2008
D2	WO 2004/056308	"Chimeric and humanized antibodies to $\alpha 5\beta 1$ integrin that modulate angiogenesis"	08/07/2004
D3	WO 2007/134876	"High affinity human and humanized anti- $\alpha 5\beta 1$ integrin function blocking antibodies"	29/11/2007

D1: Divulga antagonistas de VEGF y antagonistas a $\alpha 5\beta 1$ para el tratamiento de cancer e inhibición de angiogénesis y permeabilidad vascular, incluyendo la inhibición de angiogénesis anormal en enfermedades¹.

D2: Divulga anticuerpos quiméricos y humanizados que reconocen específicamente la $\alpha 5\beta 1$ integrina y métodos para usar los anticuerpos en la reducción o inhibición de angiogénesis en un tejido (resumen)².

D3: Divulga polipeptidos recombinantes humanos o humanizados los cuales se unen a la $\alpha 5\beta 1$ integrina con alta afinidad y bloqueando su función. Adicionalmente, se provee aplicaciones diagnósticas y farmacéuticas del polipéptido³.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Se realiza examen de patentabilidad para el grupo inventivo N° 1.

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 reclama un anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende:

- Un dominio VL que comprende una CDR-L1 que comprende TL-S/T-S/P/T-Q/N-H-F/S-T/I-Y-K/T-I-G/D/S (SEQ N°15); una CDR-L2 que comprende L/I-N/T-S-D/H/S-G/S-S/L/T-H/Y-N/K/Q/I-K/T-G/A-D/S/V (SEQ N°16); una CDR-L3 que comprende G/A-S/A/Y-S/Y-Y-S/A/Y-S/Y/T-GY-V/I (SEQ N°17); y
- Un dominio VH que comprende una CDR-H1 que comprende GFTFS-N/A-RW-I/V-Y (SEQ N°18); una CDR-H2 que comprende GIKTKP-N/A/T-I/R-YAT-E/Q-YADSVKG (SEQ N°19); y una CDR-H3 que comprende L/V-TG-M/K-R/K-YFDY (SEQ N°20).

En el estado del arte son conocidos los anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ y su acción sobre la reducción de la angiogénesis y utilidad en los tratamientos de cáncer. El documento D1 divulga anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ denominados 7H5 y 7H12, las composiciones que los contienen, los kits para emplearlos y los métodos para prepararlos. La invención

1 <http://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf> ingresar WO2008060645

2 <http://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf> ingresar WO2004056308

3 <http://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf> ingresar WO2007134876

contempla las formas quiméricas y humanizadas de esos anticuerpos (Pág. 2). Este documento también divulga la utilidad del anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ para el tratamiento conjunto con anticuerpos anti-VEGF, específicamente usando bevacizumab (Ej. 13 y Fig. 10), así como la conformación de anticuerpos biespecíficos que se unen a $\alpha 5\beta 1$ y VEGF (Pág. 48 línea 32).

La diferencia entre el anticuerpo reclamado en la solicitud y el divulgado en el documento D1 es que el anticuerpo de la solicitud difiere en las secuencias CDRs reclamadas.

No es evidente el efecto que produce esta diferencia puesto que el anticuerpo de la presente solicitud se une a $\alpha 5\beta 1$ humano con una K_D que esta dentro del rango definido de K_D en el documento D1, esto es, entre 1 μ M y 1pM (Pág. 10 líneas 26 y 27).

El problema técnico objetivo resuelto por la invención es suministrar un anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ alternativo.

Sin embargo, los anticuerpos reclamados son definidos únicamente a partir de múltiples alternativas de CDRs, donde varias de las posiciones del aminoácido tienen varias alternativas y dicha definición no permite establecer la estructura del anticuerpo ni su epítope de unión, por lo que no resulta evidente el aporte que hace la solicitud frente al estado del arte.

Igualmente, en el estado del arte son conocidos anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ con múltiples alternativas de conformación en sus CDRs y regiones variables, tal como las divulgadas en las secuencias 1-12, 16, 18, 20, 22, 25-26, 28, 31-32, que corresponden a anticuerpos quiméricos o humanizados divulgados en el documento D2. Este documento divulga anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ que funcionan para tratar condiciones de tejido no deseado al cual se le quiere inhibir la angiogénesis (Párr. 9-10), las composiciones que contiene dicho anticuerpo, los métodos para prepararlo y usarlo (Pág. 24-28, 41-43).

De esta manera, el anticuerpo propuesto en la solicitud era una alternativa evidente teniendo en cuenta que el documento D2 había divulgado anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ con múltiples alternativas de conformación y el documento D1 también había divulgado anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$, anticuerpos en su forma biespecífica y uso combinado con anticuerpos anti-VEGF (pág.127 col. der).

Así, el anticuerpo de variante h18C12.v6 reclamado por la solicitud carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 e incumple el artículo 18 de la D486.

Las reivindicaciones dependientes no aportan características inventivas por lo que también incumplen con el requisito del artículo 18.

Fig.1. Alineamiento dominio VH SEQ 14 de la solicitud (Seq1) con SEQ 8 de D3 (Seq2)

```

75.4% identity in 122 residues overlap; Score: 432.0; Gap frequency: 6.6%

UserSeq1,      1  EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSARWIYWVRQAPGKGLEWVGGIKTKPAIYAT
UserSeq2,      1  QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMSSWRQAPGKLEWVSGIRAKQSGYAT
                *****
                *****

UserSeq1,      61  EYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLTG-----MKYFDYWGQ
UserSeq2,      61  DYAAPVKGRFTISRDNKNTLYLGMNSLRAEDTAVYYCARGLDYGHGHHGLSGIFDYWGQ
                *****
                *****

UserSeq1,      113  GT
UserSeq2,      121  GT
                **
    
```

Por su parte, el documento D3 divulga anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ que se unen a la forma humana de la proteína, también se divulgan anticuerpos quiméricos o humanizados (pág. 12). Este documento también divulga la utilidad del anticuerpo para tratar cáncer e inhibir la angiogénesis (pág. 1-3).

El documento D3 revela la estructura del anticuerpo identificando múltiples regiones variables VL y VH, las CDRs y las modificaciones funcionales que se pueden hacer a estos segmentos (Pág. 6-8). Así, como el anticuerpo biespecífico que se puede unir a un segundo antígeno tal como VEGF, entre otros (Pág 9 líneas 25-33). También divulga la forma de preparación del anticuerpo, las células que lo producen, los vectores que lo contienen y la composición farmacéutica (pág. 17-19; reivindicaciones).

De esta manera, el anticuerpo propuesto en la solicitud era una alternativa evidente teniendo en cuenta que el documento D3 había divulgado anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$ con múltiples alternativas de conformación, donde a manera de ejemplo se ilustra la similitud entre la SEQ N°14 de la solicitud con la SEQ N°8 de D3, evidenciando que varias de las sustituciones consideradas constituyen sustituciones conservativas que carecen de nivel inventivo (Ver Fig. 1), y el documento D1, por su parte también había divulgado anticuerpos anti- $\alpha 5\beta 1$, anticuerpos en su forma biespecífica y uso combinado con anticuerpos anti-VEGF.

Así, el anticuerpo de variante h18C12.v6 reclamado por la solicitud carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3 e incumplen el artículo 18 de la D486.

Las reivindicaciones dependientes no aportan características inventivas por lo que también incumplen con el requisito del artículo 18.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2008/060645	1-31	Nivel inventivo
D2	WO 2004/056308	1-31	Nivel inventivo
D3	WO 2007/134876	1-31	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 2013-08-27

Elaboró: Natalia Lamprea Bermudez
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra