

...

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-112595- -5	FECHA: 2013-05-16 16:02:11
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 11-112595- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 8893
 Folios: 5

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/US2010/028470				
Fecha de Presentación Internacional	24/03/2010				

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:	Folios 12 a 197	01/Septiembre/2011
Reivindicaciones:	Folios 257 a 263	01/Septiembre/2011
	Folios 360 a 364	03/Diciembre/2012
	Folios 365 a 369	03/Diciembre/2012
Dibujos:	Folios 265 a 299	01/Septiembre/2011
Secuencias	Folios 198 a 257	01/Septiembre/2011
Prioridad:	US 61/163,222	25/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 estudiará la totalidad del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Anticuerpos anti-FGFR3 y métodos que los utilizan”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener agentes terapéuticos y de diagnóstico para usar en condiciones patológicas asociadas a la expresión y/o actividad de las vías de señalización de FGFR3.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos específicos para FGFR3 que bloquean la dimerización del receptor y su activación subsecuente, las composiciones que los comprenden y métodos para usar los anticuerpos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, A61K 39/395

4. De la solicitud de patente

Título

Se sugiere eliminar del título “métodos que los utilizan”

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la actividad de todos los anticuerpos reivindicados de manera suficientemente completa para que el la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla)

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1, 12 no son concisas, porque presentan una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de anticuerpos que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.
- 2- No es posible establecer la diferencia del anticuerpo reclamado en la reivindicación 1 -18 con un anticuerpo de tipo murino o humano. Al respecto se le aclara al solicitante que no es objeto de patentabilidad el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural. Se sugiere aclarar que el anticuerpo es recombinante. En la reivindicación 18 se sugiere aclarar que el anticuerpo humano es monoclonal. Se recuerda al solicitante que los anticuerpos recombinantes deben estar definidos por su estructura, es decir por las secuencias de las cadenas pesadas y livianas o por las secuencias de las 6 CDRs.
- 3- Las reivindicaciones 2-11 utilizan las expresiones “posee actividad citotóxica”, “se une al FGFR3 humano”, “inhíbe la dimerización del receptor”, “no induce sustancial regulación”, “se une a un polipéptido”, “se une a por lo menos”, “inhibe la actividad constitutiva”, “inhibe FGFR3 IIIB^{R248C}”, “que son resultados a alcanzar y no definen a

la molécula, 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.

- 4- La reivindicación 4 no es clara al definir el anticuerpo por su función. 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.**
- 5- La reivindicación 5 no es clara al ser definida en términos negativos del efecto. 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.**
- 6- La reivindicación 6 no es clara al ser definida con base en un porcentaje de identidad, dando 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. Adicionalmente, debe ser definida por la estructura del anticuerpo y no por la estructura del epítipo (reivindicaciones 6 y 7).
- 7- Las reivindicaciones 8-11 no son claras al definir el anticuerpo en términos positivos del efecto. . 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.**
- 8- Las reivindicaciones 3-18 no son claras al definir el anticuerpo anti-FGFR3 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes. Se le recuerda al solicitante que esto implica que la dependencia es múltiple (tanto de la reivindicación 1 como de la 2 en el caso de la reivindicación 3).
- 9- El término “o más fuerte” que va después de la indicación de la constante de disociación del anticuerpo de la reivindicación 3, es un término impreciso, se sugiere hacer la respectiva aclaración.
- 10- El anticuerpo reclamado en las reivindicaciones 16 y 17 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 ó las secuencias de las 6 CDRs ensayadas** y debe indicar las secuencias marco.
- 11- Los métodos de producción del anticuerpo deben ser caracterizados a partir de las etapas específicas que se presentan indicar las modificaciones específicas realizadas al anticuerpo (reivindicación 21).
- 12- La composición de las reivindicación 22 debe ser caracterizada a partir de los elementos que la conforman (indicando su estructura específica) y las proporciones de los mismos. Se sugiere ser claro y específico con el objeto a reclamar.
- 13- La célula huésped, reclamada en la reivindicación 20, debe ser definida como una línea celular y debe estar sustentada con el número del depósito. Se sugiere especificar que es una célula transformada. El vector recombinante debe ser caracterizado por los elementos que conforman este vector, específicamente por las

secuencias de nucleótidos que incluye. Donde las secuencias, la conformación y actividad de estos vectores debe estar completamente sustentada en la descripción.

14-El polinucleótido de la reivindicación 19 debe estar caracterizado por su secuencia nucleótida y hacer referencia a las) secuencia(s) del anticuerpo completo.

15-El término: “por lo menos” de las reivindicaciones 7, 16 y el término “sustancial” de la reivindicación 5, no es conciso, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

16-En la reivindicación 3 no se especifica la unidad de la Kd. Se sugiere que el solicitante indique la unidad de medida.

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 CDR del anticuerpo con múltiples sustituciones de aminoácidos. Teniendo en cuenta que las regiones de complementariedad de un anticuerpo son altamente específicas, el cambio de un solo aminoácido modifica su afinidad. De esta manera, la definición de las CDR con sustituciones de aminoácidos da lugar a múltiples opciones de secuencias que no fueron ensayadas. La estructura de tipo Markush de la reivindicación 1 no presenta unidad de invención, debido a que no es posible definir una estructura común inventiva al definir el anticuerpo con sus 6 CDRs.

No hay unidad de invención ya que el concepto común inventivo, anticuerpos anti-FGFR3, no cumple con el requisito de novedad y/o nivel inventivo de acuerdo con el documento D1, D3.

De acuerdo a la información presentada en la descripción (Pág. 153) y los anticuerpos que fueron ensayados “R3Mab” y que se encuentran debidamente sustentados se sugieren tres grupos inventivos definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Anticuerpo Clon 184.6.1N54S. Reivindicaciones 13 (completa), 15-22 (parcial)
- 2° Anticuerpo Clon 184.6
- 3° Anticuerpo Clon 184.6.1

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2002/102973	"Antibodies that block receptor protein tyrosine kinase activation, methods of screening for and uses thereof"	2002
D2	WO2007/130697	"Anti-EphB4 Antibodies and Methods Using Same "	2007
D3	Direnzo et al., 2007. Proceedings of the American Association for Cancer Research annual meeting, vol. 48. Pág. 494	"Neutralizing antibody against FGFR3 shows anti-tumor effects in multiple tumor models in vivo"	2007

El documento D1¹ divulga anticuerpos anti-FGFR3 (formato Fab) que se unen y bloquean la actividad del receptor y mutantes del receptor (S248C). Los anticuerpos previenen el crecimiento tumoral de las células expresando los dos tipos de receptores (Resumen).

El documento D2² divulga anticuerpos anti-EphB4, composiciones comprendiendo los anticuerpos y métodos de uso (Resumen).

El documento D3³ divulga un anticuerpo neutralizante contra FGFR3 que inhibe la señalización del receptor in vitro y tiene actividad anti tumoral en un modelo murino (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Se realizará examen de patentabilidad al grupo 1

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 13 consiste en un anticuerpo antagonista aislado anti-FGFR3, en donde el anticuerpo comprende HVR-L1 (SEQ ID NO: 87), HVR-L2 (SEQ ID NO: 88), HVRL-3 (SEQ ID NO: 89), HVR-H1 (SEQ ID NO: 84), HVR-H2 (SEQ ID NO: 85), HVR-H3 (SEQ ID NO: 86).

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

Características esenciales	D1	D3
Anticuerpo antagonista aislado anti-FGFR3	Anticuerpo antagonista anti-FGFR3	Anticuerpo anti-EphB4
Anticuerpo con CDR: HVR-L1 (SEQ ID NO: 87), HVR-L2 (SEQ ID NO: 88), HVRL-3 (SEQ ID NO: 89), HVR-H1 (SEQ ID NO: 84), HVR-H2 (SEQ ID NO: 85), HVR-H3 (SEQ ID NO: 86).	Diferente estructura del anticuerpo	Anticuerpo con CDR: HVR-L1: RASQDVXTXLA HVR-L2:100% idéntica SEQ ID NO:88 HVRL-3: QQSTXXPXT HVR-H1: GFTXXXXXIX HVR-H2: GXIYPXSGSTXYADSVKG HVR-H3: ARXXGXXLXXXXXXYXMDY

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque divulgan anticuerpos que inhiben receptores de la familia tirosina quinasa.

1. [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20021227&CC=WO&NR=02102973A2&KC=A2)
DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20021227&CC=WO&NR=02102973A2&KC=A2

2. <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=2402373A2&KC=A2&FT=D>

3. http://www.aacrmeetingabstracts.org/cgi/content/meeting_abstract/2007/1_Annual_Meeting/2080

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 13 y el anticuerpo anti-FGFR3 de D1 consiste en: 1. Las CDR de las regiones variables de la cadena liviana y pesada son diferentes. 2. El anticuerpo reclamado en la reivindicación 13 bloquea la dimerización de FGFR3 y 3. El anticuerpo reclamado presenta actividad ADCC.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-EphB4 D2 consiste en la inhibición del receptor FGFR3 y diferentes CDR de las regiones variables.

El efecto que logra el incluir las CDR con estructura diferente y el bloqueo de la dimerización de FGFR3 no es evidente debido a que los anticuerpos de D1 son capaces de inhibir la activación del receptor, a través de un mecanismo diferente. El efecto que logra incluir que el anticuerpo reclamado presenta actividad ADCC es la habilidad del anticuerpo de mediar la citotoxicidad de la célula.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los anticuerpos anti-FGFR3 para que los anticuerpos medien ADCC y tengan la habilidad de mediar la citotoxicidad de la célula”.

Sin embargo, anticuerpos que tengan la habilidad de mediar la citotoxicidad de la célula, ya están divulgados en el documento D2 que se refiere a anticuerpos anti-EphB4 que presentan actividad ADCC [0053].

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría que los anticuerpos anti-FGFR3 del D1 presentan actividad ADCC divulgado en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 13 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 15—22 (parcial) no contienen características que en combinación con las características de la reivindicación cumplan con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 11, que aparentemente está definida como reivindicación dependiente de la 13, consiste en un anticuerpo antagonista anti-FGFR3 que se une a 5 receptores mutantes de FGFR3, y que bloquea el crecimiento del tumor de las células expresando los receptores mutantes. El anticuerpo de la reivindicación 13 en combinación con la reivindicación 11 cumple con el requisito de nivel inventivo.

Conclusión:

La reivindicación 13 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2002/102973	13, 15-22	Nivel inventivo
D2	WO2007/130697	11, 13, 15-22	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 2013-05-21

Elaboró: Lina Maria Lizaraso Trespalacios
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon