

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	11-161641- -12	FECHA:	2013-05-22 11:23:17
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
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)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 11-161641- -12
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 9191
 Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/033231				
Fecha de Presentación Internacional	30/04/2010				

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:	11-161641-00000-0000	24/noviembre/2011
	11-161641-000011	18/abril/2013
Reivindicaciones:	11-161641-00000-0000	24/noviembre/2011
	11-161641-00003-0000	18/enero/2012
	11-161641-000011	18/abril/2013
Oposiciones:	11-161641-00005-0000	Lafrancol S.A 27/septiembre/2012
	11-161641-00006-0000	TECNOQUIMICAS S.A. 27/septiembre/2012
	11-161641-00008-0000	TECNOQUIMICAS S.A 20/diciembre/2012
Respuesta del solicitante:	11-161641-000011	18/abril/2013
Prioridad:	US 61/174.711	01/mayo/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. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones bajo el radicado N° 11-161641-000011 del 18 de abril de 2013 ya que no amplían la materia inicialmente presentada, y sobre dicho capítulo se realiza el análisis de patentabilidad.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X 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 la presente solicitud se estudiarán las 17 reivindicaciones del radicado N° 11-161641-000011 del 18 de abril de 2013.

Título de la solicitud: “Inmunoglobulinas de dominio variable dual y usos de las mismas”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar proteínas de unión multivalentes mejoradas capaces de unirse a dos o más antígenos. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una familia de proteínas de unión capaces de unirse a dos o más antígenos con alta afinidad, las cuales son llamadas inmunoglobulinas de dominio variable dual, los métodos de obtención de las mismas y sus usos en el diagnóstico prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 39/395; C 12 P 21/06

5. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (c))

El objeto de la reivindicación 15 no es patentable de acuerdo con el Art citado, ya que hace referencia a células animales, vegetales, mamíferas, aviares o de insecto.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene reivindicaciones que reclaman la misma materia. Las reivindicaciones 1, 2 y 4 reclaman las mismas proteínas caracterizadas por tener los mismos dominios variables de unión a los mismos epitopes, se sugiere al solicitante eliminar la materia repetida. Por otro lado la reivindicación 1 no es clara puesto que se refiere a los dominios variables de unión, pero los caracteriza como “tres CDRs de SEQ ID NO: 49 y tres CDRs de SEQ ID NO: 50”, sin embargo todas las secuencias incluidas en dicha reivindicación corresponden a secuencias de cadenas variables ligera y pesada, no a los CDRs, por lo cual se sugiere a la solicitante cambiar la redacción de la reivindicación indicando que las secuencias corresponden a cadenas ligeras o pesadas variables, o modificarla incluyendo las secuencias de los seis CDRs las cuales deben estar sustentadas en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 3 no es clara por ser muy general, la solicitante debe definir las secuencias que conforman cada una de las partes de la proteína reclamada, es decir para VD1, VD2, C, X1 y X2.

La reivindicación 5 no es clara porque no define las proteínas por su estructura, sino por un resultado a alcanzar correspondiente al epítipo al cual la proteína se une, se recuerda a la solicitante que dichas definiciones no son aceptadas puesto que no permiten establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere, una proteína debe caracterizarse por su SEQ ID NO completa.

La reivindicación 13 no es clara porque no proporciona la secuencia nucleótida a la cual se refiere, sino que la caracteriza por el péptido codificado. Se recuerda al solicitante que no se aceptan este tipo de definiciones puesto que no permiten establecer la secuencia nucleótida exacta a la que se refiere, una ácido nucleico debe caracterizarse por su SEQ ID NO completa.

Descripción (Art 28 D 486)

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: "Listado de secuencias" y anexarlas en formato digital.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La presente invención se refiere a proteínas de unión que comprenden la formula VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n capaz de unirse a un par de antígenos donde su capacidad de unión a dichos antígenos depende de las secuencias VD1 y VD2.

El concepto inventivo único de la presente solicitud es, por tanto, la estructura general de proteínas de dominio variable dual dada por VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n .

La búsqueda ha revelado que el concepto inventivo único es conocido, ya que el documento D3 (Párr. 0011) divulga proteínas que comprenden una cadena polipeptídica que comprende VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , donde VD1 y VD2 son cadenas variables pesadas, C es un dominio de cadenas pesada constante, X1 es un enlazador que no es CH1, X2 es una región Fc, y n es 0 o 1 (Párr. 0012), donde dicha proteína de unión es capaz de unirse a un par de antígenos.

Como dicho concepto inventivo único es conocido no se cumple el requisito de unidad invención. Debido a que tampoco se encuentran otras características que puedan considerarse como elementos técnicos particulares, no hay unidad de invención.

Por lo tanto, existen los siguientes 9 grupos de invenciones, correspondientes a las combinaciones posibles para VD1 y VD2 presentadas en el capítulo reivindicatorio:

1. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y CD3 que comprenden:
 - Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328
 - Para CD3:
 - a) SEQ ID NO: 27 y SEQ ID NO: 28
2. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y IGF1R que comprenden:
 - Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328
 - Para IGF1R:
 - a) SEQ ID NO: 31 y SEQ ID NO: 32
3. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y RON que comprenden:

- Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328
 - Para RON:
 - a) SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30
4. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y HGF que comprenden:
- Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328
 - Para HGF:
 - a) SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 34
5. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y VEGF que comprenden:
- Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328
 - Para VEGF:
 - a) SEQ ID NO: 35 y SEQ ID NO: 36
 - b) SEQ ID NO: 53 y SEQ ID NO: 54
 - c) SEQ ID NO: 55 y SEQ ID NO: 56
6. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y Erb33 que comprenden:
- Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328
 - Para Erb33:
 - a) SEQ ID NO: 45 y SEQ ID NO: 46
 - b) SEQ ID NO: 47 y SEQ ID NO: 48
 - c) SEQ ID NO: 51 y SEQ ID NO: 52
7. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y DLL4 que comprenden:
- Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328
 - Para DLL4:
 - a) SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38
8. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y PLGF que comprenden:
- Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328

- Para PLGF:
 - a) SEQ ID NO: 41 y SEQ ID NO: 42
- 9. Proteínas de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido donde los dominios variables que forman los sitios funcionales de unión al objetivo para EGFR y EGFR que comprenden:
 - Para EGFR
 - a) SEQ ID NO: 49 y SEQ ID NO: 50
 - b) SEQ ID NO: 323 y SEQ ID NO: 324
 - c) SEQ ID NO: 325 y SEQ ID NO: 326
 - d) SEQ ID NO: 327 y SEQ ID NO: 328

Se le sugiere a la 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.

La 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.

8. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol

Dice el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para el uso de principios activos ya comprendidos en la técnica como son Cetoximab y Nimotuzumab, para lo cual cita los documentos D1 y D2, en donde se divulga el compuesto conocido como Cetoximab. El opositor además argumenta que la solicitud se refiere a combinaciones de principios activos, y que dichas combinaciones no pueden considerarse invenciones. Por último, el opositor señala que el documento D3 divulga proteínas de unión de dominio variable con la misma estructura general que las reclamadas en la presente solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	"The Merck Index"	Cetoximab	1968
D2	WO9640210	Antibody and antibody fragments for inhibiting the growth of tumors	19/Diciembre/1996
D3	US2007071675	Dual variable domain immunoglobulin and uses thereof	29/Marzo/2007

Argumentaciones de Tecnoquimicas

El opositor argumenta que la solicitud no es patentable puesto que la materia reclamada se encuentra contemplada en el estado de la técnica, para lo cual presenta los siguientes tres documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D3	US20070071675	Dual variable domain immunoglobulin and uses thereof	29/Marzo/2007
D4	WO2005120557	Inhibition of macrophage-stimulating protein receptor (ron)	22/Diciembre/2005
D5	US20030039645	Humanised antibodies	27/Febrero/2003

El opositor argumenta que:

- La solicitud no cumple con los requisitos de claridad, concisión y sustento en la descripción, puesto que reclama una proteína mediante una estructura general en la cual no ha definido las secuencias que la conforman.
- La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención puesto que reclaman proteínas de unión variables que no han sido restringidas de manera estructural, y que adicionalmente contiene un número de combinaciones indeterminado.

- La solicitud no cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, puesto que el documento D3 divulga anticuerpo de dominio variable dual que comprenden la misma estructura general reclamada y la posibilidad de unión a los mismos epitopes divulgados en la presente solicitud. Por otra parte el documento D4 divulga la SEQ ID NO 7 idéntica a la SEQ ID NO 29 de la solicitud y la posibilidad de obtención de anticuerpos divalentes, y el documento D5 divulga la SEQ ID NO 27 idéntica a la SEQ ID NO 30 de la solicitud.

Respuestas del Solicitante

Respuesta a las argumentaciones de Tecnoquímicas

La solicitante argumenta:

- Frente a las objeciones de claridad, concisión y sustento presentadas por el opositor, la solicitante argumenta que el capítulo reivindicatorio presentado en el radicado con N° 11-161641-000011 del 18 de abril de 2013 se presentan las modalidades preferidas del polipéptido, de manera que ya no hace referencia a una formula general.
- Frente a las objeciones por unidad de invención presentadas por el opositor, la solicitante argumenta que la unidad de invención se evalúa con respecto a la novedad y nivel inventivo, dice la solicitante que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con dichos requisitos, puesto que las combinaciones presentadas son novedosas y presentan nivel inventivo, y por tanto la solicitud no presenta distintos grupos inventivos.
- Frente a las objeciones de novedad y nivel inventivo la solicitante argumenta que el documento D3 no afecta la novedad de la solicitud puesto que no divulga las mismas secuencias para los dominios variables. Por último argumenta que los documentos D3, D4 y D5 no divulgan las secuencias de dominio variable para EGFR, de manera que tampoco es posible con la combinación de los mismos afectar el nivel inventivo de la solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

Argumentaciones de Lafrancol

Este Despacho se permite informar al opositor que el objeto de la patente no incluye los principios activos Cetoximab y Nimotuzumab ya que ninguna de las modalidades preferidas de la solicitud corresponde a la estructura de dichos principios activos, de manera que los documentos D1 y D2 no serán tenidos en cuenta en el análisis de patentabilidad puesto que no anticipan el objeto de esta solicitud. Por otro lado, el examinador aclara al opositor que las combinaciones de principios activos si son materia elegible de estudio de patentabilidad. Por último, el documento D3 será tenido en cuenta en el análisis de patentabilidad puesto que divulga proteínas con la misma estructura general que las de la presente solicitud.

Argumentaciones de Tecnoquímicas

Este Despacho considera que los argumentos del opositor frente a claridad, concisión y sustento de la solicitud son válidos, aun con la modificación al capítulo reivindicatorio presentada por el solicitante en el radicado con N° 11-161641-000011 del 18 de abril de 2013, puesto que la reivindicación 3 continúa reclamando un péptido por una estructura generalizada en la cual no se definen las secuencias que lo conforman. Por otra parte, el examinador considera que la objeción del opositor frente a la unidad de invención es válida, puesto que el concepto inventivo de la solicitud no es nuevo frente al documento D3, tal como ya se argumentó en la sección Unidad de Invención. Por último, el examinador considera que los documentos D3, D4 y D5 presentados por el opositor si afectan el nivel inventivo de la solicitud, por lo cual se tendrán en cuenta para el análisis de patentabilidad.

9. 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: 01 de mayo de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D3	US2007071675	Dual variable domain immunoglobulin and uses thereof	29/Marzo/2007
D4	WO2005120557	Inhibition of macrophage-stimulating protein receptor (ron)	22/Diciembre/2005
D5	US20030039645	Humanised antibodies	27/Febrero/2003
D6	WO2007062037	Compositions and methods of producing hybrid antigen binding molecules and uses thereof	31/Mayo/2007
D7	US6491916	Methods and materials for modulation of the immunosuppressive activity and toxicity of monoclonal antibodies	10/diciembre/2002
D8	US20080112888	IGFBP2 biomarker	15/mayo/2008
D9	US20050118643	Specific binding agents to hepatocyte growth factor	02/Junio/2005
D10	1BJ1_H	Chain H, Vascular Endothelial Growth Factor In Complex With A Neutralizing Antibody	27/Agosto/2007
D11	1BJ1_L	Chain L, Vascular Endothelial Growth Factor In Complex With A Neutralizing Antibody	30/Junio/1998
D12	2FJF_H	Chain H, Structure Of The G6 Fab, A Phage Derived Vegf Binding Fab	2/Enero/2006
D13	2FJF_L	Chain L, Structure Of The G6 Fab, A Phage Derived Vegf Binding Fab	02/Enero/2006
D14	2FJH_H	Chain H, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage Derived Fab Fragment, In Complex With Vegf	02/Enero/2006
D15	2FJH_L	Chain L, Structure Of The B20-4 Fab, A Phage Derived Fab Fragment, In Complex With Vegf	02/Enero/2006
D16	US20090053243	Anti-IgSF4 Antibody and Utilization of the Same	26/Febrero/2009
D17	WO2007077028	Antibodies directed to her-3 and uses thereof	12/Julio/2007
D18	US20080175847	Anti-dll4 antibodies and methods using same	24/Julio/2008
D19	US20080193455	Novel Anti-Plgf A Antibody	14/Agosto/2008

El documento D3¹ divulga proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas, métodos de preparación y sus usos específicos en la prevención y diagnóstico de enfermedades inflamatorias crónicas y otras enfermedades (resumen Pág. 1).

El documento D4² divulga métodos para el tratamiento de tumores y otras enfermedades en un mamífero que comprenden la administración de anticuerpos específicos para el receptor de la proteína estimulante de macrófagos, "MSP-R" o "RON" (resumen Pág. 1).

El documento D5³ divulga moléculas de anticuerpos que tienen especificidad por TNF alfa, para su uso en el diagnóstico y la terapia (resumen Pág. 1).

El documento D6⁴ divulga moléculas de unión a antígeno de híbridos que incluyen al menos

1URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/claims?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/claims?CC=US&NR=2007071675A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070329&DB=EPODOC&locale=en_EP)

CC=US&NR=2007071675A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070329&DB=EPODOC&locale=en_EP

2URL: [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=20051222&CC=WO&NR=2005120557A2&KC=A2)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20051222&CC=WO&NR=2005120557A2&KC=A2

3URL: [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=20030227&CC=US&NR=2003039645A1&KC=A1)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030227&CC=US&NR=2003039645A1&KC=A1

4URL: [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=20070531&CC=WO&NR=2007062037A2&KC=A2)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070531&CC=WO&NR=2007062037A2&KC=A2

dos cadenas de polipéptidos, con al menos una cadena de polipéptido comprende un resto de unión a antígeno unido a una secuencia de aminoácidos de una subunidad de una hormona proteínica heterodimérica. También se describen métodos para fabricar y usar tales moléculas de unión a antígeno de híbridos para el diagnóstico y / o terapia (resumen Pág. 1).

El documento D7⁵ divulga anticuerpos monoclonales anti-CD3 "humanizados" que retienen, in vitro, todas las propiedades de los anticuerpos anti-CD3 nativos, incluyendo activación de células T que se ha correlacionado, in vivo, con los graves efectos secundarios observados en los receptores de trasplante después de la primera administración del mAb (resumen Pág. 1).

El documento D8⁶ divulga métodos para la determinación rápida y convenientemente de si un régimen de tratamiento dado de inhibidor de IGF1R es suficiente, por ejemplo, para saturar los receptores de IGF1R en el cuerpo de un sujeto (resumen Pág. 1).

El documento D9⁷ divulga agentes de unión específicos que interactúan con el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (resumen Pág. 1).

El documento D10⁸ divulga la secuencia para la cadena pesada de un anticuerpo de Factor de crecimiento vascular endotelial.

El documento D11⁹ divulga la secuencia para la cadena liviana de un anticuerpo de Factor de crecimiento vascular endotelial.

El documento D12¹⁰ divulga la estructura de cadena pesada del G6 Fab, un fago derivado unión de VEGF Fab

El documento D13¹¹ divulga la estructura de cadena liviana del G6 Fab, un fago derivado unión de VEGF Fab

El documento D14¹² divulga la estructura de cadena pesada de B20-4 Fab, un fago derivado fragmento Fab, con VEGF

El documento D15¹³ divulga la estructura de cadena liviana de B20-4 Fab, un fago derivado fragmento Fab, con VEGF

El documento D16¹⁴ divulga un anticuerpo anti-IGSF4 como un medio eficaz en el tratamiento del cáncer (resumen Pág. 1).

El documento D17¹⁵ divulga proteínas de unión que se unen a HER-3 y polinucleótidos que codifican la misma. También se proporcionan vectores de expresión y células huésped que comprenden la misma para la producción de la proteína de unión (resumen Pág. 1).

El documento D18¹⁶ divulga anticuerpos anti-Dll4, y composiciones que los comprenden y

5URL:[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=20021210&CC=US&NR=6491916B1&KC=B1)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20021210&CC=US&NR=6491916B1&KC=B1

6URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080515&CC=US&NR=2008112888A1&KC=A1)

DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080515&CC=US&NR=2008112888A1&KC=A1

7URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050602&CC=US&NR=2005118643A1&KC=A1)

DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050602&CC=US&NR=2005118643A1&KC=A1

8URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4389277?sat=11&satkey=3623907>

9URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4389276?sat=11&satkey=3623907>

10URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/90109456?sat=34&satkey=11061854>

11URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/90109455?sat=34&satkey=11061854>

12URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/90109487?sat=34&satkey=11061856>

13URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/90109486?sat=34&satkey=11061856>

14URL:[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=20090226&CC=US&NR=2009053243A1&KC=A1)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090226&CC=US&NR=2009053243A1&KC=A1

15URL:[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=20070712&CC=WO&NR=2007077028A2&KC=A2)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070712&CC=WO&NR=2007077028A2&KC=A2

16URL:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

métodos de uso de estos anticuerpos (resumen Pág. 1).

El documento D19¹⁷ divulga anticuerpos monoclonales dirigidos a P1GF y fragmentos y derivados de los mismos, más particularmente a los anticuerpos humanizados y fragmentos de los mismos para su uso en el tratamiento y / o prevención de la angiogénesis patológica (resumen Pág. 1).

10.Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Una proteína de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, cada una de las cuales comprende independientemente VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde: (pág. 13 del radicado N° 11-161641-000011 del 18 de abril de 2013)

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

Características esenciales	D3
Proteína de unión	Proteínas de unión (Párr. [0011])
Primera y segunda cadena de péptido con estructura VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n	Primera y segunda cadena de péptido, bianticuerpo (Párr. [0007]), con estructura VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n (Párr. [0012])
VD1 primer sitio funcional de unión	VD1 primer sitio funcional de unión (Párr. [0012])
VD2 segundo sitio funcional de unión	VD2 segundo sitio funcional de unión (Párr. [0012])
X1 enlace diferente a CH1	X1 enlace diferente a CH1 (Párr. [0012])
X2 es una región Fc	X2 es una región Fc (Párr. [0012])
C es un dominio constante	C es un dominio constante (Párr. [0012])
Secuencias de unión a antígeno (cadenas variables pesadas y ligeras) a los antígenos EGFR, CD3, IGF1R, RON, HGF, VEGF, Erb33, DLL4, PLGF.	Secuencias de unión a antígeno (cadenas variables pesadas y ligeras) EGFR, VEGF, CD3, Erb (Párr. [0017]), IGF1R, HGF (Párr. [0040]).

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga proteínas de unión multivalentes (Párr. [0011]), que pueden ser bianticuerpos (Párr. [0007]), donde dichas proteínas comprenden una cadena polipeptídica que comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde VD1 y VD2 son cadenas variables pesadas, C es un dominio de cadenas pesada constante, X1 es un enlazador que no es CH1, X2 es una región Fc, y n es 0 o 1 (Párr. [0012]), donde dicha proteína de unión es capaz de unirse a un par de antígenos (Párr. 0163) seleccionados del grupo que consiste en EGFR, VEGF, CD3, Erb (Párr. [0017]), IGF1R, HGF (Párr. [0040]). Adicionalmente divulga un conjugado que contiene dicha proteína de unión con molécula de inmunoadhesión, marcador, agente terapéutico, agente citotóxico; el agente de marcaje puede seleccionarse del grupo que comprende un radiomarcado, una enzima, un fluoromarcado, una biotina; el agente radiomarcado se selecciona del grupo 14C, 35S, 90Y, 99Tc, 111In, 166Ho, y 153Sm, el agente citotoxico se selecciona del grupo que consiste en anti-metabolitos, agente alquilante, agente antimicótico, antraciclinas, toxinas y agente apoptotico (Párr. [0027]). Divulga que la proteína de unión puede ser un cristal de liberación controlada sin vehículo o con actividad biológica (Párr. [0028]). Divulga además, los ácidos nucleicos que codifican dichas proteínas (Párr. [0030]), los vectores y células necesarios para los métodos de producción de las mimas (Párr. [0031]). Por último divulga método de detección (in vivo e in vitro) de los antígenos específicos (Párr. [0042]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las moléculas de el documento D1 consiste en que la solicitud especifica secuencias para VD1 y VD2 que no están divulgadas en el documento D1.

El efecto que logra el incluir una secuencia específica para los dominios variables (VD) es que hace a la proteína selectiva a dos epítopes específicos.

DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080724&CC=US&NR=2008175847A1&KC=A1
17URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?
DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080814&CC=US&NR=2008193455A1&KC=A1

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar las secuencias de los dominios variables en las moléculas conocidas en D1 para que se una a dos epítopes de interés.

Sin embargo, la utilización de distintas secuencias para la unión a epítopes de interés es contemplada en el mismo documento D1 el cual divulga que las proteínas de unión pueden identificar los epitopes: EGFR, VEGF, CD3, Erb (Párr. [0017]), IGF1R, HGF (Párr. [0040]). Por otro lado, la siguiente tabla muestra las secuencias de unión a dichos epítopes que eran conocidas en el estado de la técnica antes de la fecha de solicitud de prioridad de la presente solicitud, donde algunos aminoácidos varían solo en sustituciones conservativas contempladas también en el estado de la técnica.

Antígeno	SEQ ID NO de la solicitud	Documento		SEQ ID NO del documento (%homología)
EGFR	49	D6	WO2007062037	82 (87%)
	50			82 (89%)
	323			82 (89%)
	324			82 (93%)
	325			82 (86%)
	326			82 (93%)
	327			82(93%)
	328			82(93%)
CD3	27	D3	US2007071675	100(100%)
		D7	US 6491916	10 (100%)
	28	D7	US 6491916	6 (93%)
IGF1R	31	D8	US 20080112888	14 (100%)
	32	D8	US 20080112888	28(100%)
RON	29	D4	WO2005120557	41(100%)
	30	D4	WO2005120557	42(91%)
		D5	US20030039645	27(100%)
HGF	33	D9	US20050118643	25(90%)
	34	D9	US20050118643	24(100%)
VEGF	35	D10	1BJ1 H	100%
	36	D11	1BJ1 L	100%
	53	D12	2FJF H	100%
	54	D13	2FJF L	100%
	55	D14	2FJH H	100%
	56	D15	2FJH L	100%
Erb33	45	D16	US 20090053243	49(91%)
		D17	WO2007077028	70(100%)
	46	D17	WO2007077028	72(100%)
	47	D17	WO2007077028	54(90%)
	48	D17	WO2007077028	56(100%)
	51	D17	WO2007077028	1(100%)
	52	D17	WO2007077028	2(100%)
DLL4	37	D18	US 20080175847	58(100%)
	38	D18	US 20080175847	59(100%)
PLGF	41	D19	US 20080193455	26(100%)
	42	D19	US 20080193455	24(90%)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una selección de las secuencias de unión a los epítopes de interés divulgados en uno cualquiera de los documentos de la tabla anterior, dentro de la estructura general de la proteína de unión divulgada en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 14, 16 y 17 no divulgan características adicionales que confieran nivel inventivo a la solicitud frente a los documentos divulgados, por lo cual se considera no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

11. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US2007071675	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D4	WO2005120557	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D5	US20030039645	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D6	WO2007062037	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D7	US6491916	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D8	US20080112888	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D9	US20050118643	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D10	1BJ1_H	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D11	1BJ1_L	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D12	2FJF_H	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D13	2FJF_L	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D14	2FJH_H	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D15	2FJH_L	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D16	US20090053243	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D17	WO2007077028	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D18	US20080175847	1 a 14, 16 y 17	Nivel inventivo
D19	US20080193455	1 a 14, 16 y 17	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 2013-05-28

Elaboró: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon