

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-147461- -9	FECHA: 2013-06-25 17:26:58
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)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 11-147461- -9
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 11174
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/US2010/029516				
Fecha de Presentación Internacional	31/03/2010				

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 86 a 532	31/Octubre/2011
Reivindicaciones:	Folios 830 a 843	17/Octubre/2012
Dibujos:	Folios 569 a 615	31/Octubre/2011
	Folio 741	05/Enero/2012
Secuencias:	Folios 616 a 673	31/Octubre/2011
	Folios 742 a 791	05/Enero/2012
Prioridad:	US 61 211 695	01/Abril/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. Para la presente solicitud se estudió el capítulo reivindicatorio completo.

Título de la solicitud: “Anticuerpos anti-FcRH5 e inmunoconjugados y métodos de uso”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos útiles para el tratamiento del tumor hematopoyético en mamíferos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo aislado monoclonal anti-FcRH5 que comprende:

- a) Una cadena ligera con un dominio variable comprendido por:
 - i. HRV-L1 que comprende la secuencia SEQ ID N° 26;
 - ii. HRV-L2 que comprende la secuencia SEQ ID N° 27; y
 - iii. HRV-L3 que comprende la secuencia SEQ ID N° 28; y
- b) Una cadena pesada con un dominio variable comprendido por:
 - i. HRV-H1 que comprende la secuencia SEQ ID N° 35
 - ii. HRV-H2 que comprende la secuencia SEQ ID N° 36; y
 - iii. HRV-H3 que comprende la secuencia SEQ ID N° 37

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

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicación 31 no es patentable de acuerdo con el Art citado, ya que hace referencia a una célula transformada que no está expresada en términos d una línea celular.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 56 - 80 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Algunas reivindicaciones carecen de claridad o concisión, porque:

- 1) El objeto de las reivindicaciones 5 - 7 no es claro puesto que menciona una secuencia que no está definida por su estructura;
- 2) La reivindicación 13 esta definida en términos de un resultado a alcanzar, sin indicar las características esenciales del agente citotóxico que en conjugación con el anticuerpo lleguen a la obtención de dicho resultado;
- 3) La reivindicación 14 no es admisible ya que el anticuerpo reclamado debe definirse a partir de su estructura particular y no por el procedimiento para su producción. Del mismo modo, el método debe definirse por la secuencia lógica de etapas indicando la forma en que se lleva a cabo el cultivo celular, indicando las

- condiciones necesarias, así como las técnicas empleadas para aislar el anticuerpo;
- 4) La reivindicaciones 15 y 17 carecen de concisión puesto que reclaman uno o más aminoácidos de cisteína, sin indicar las posiciones específicas en la secuencia de aminoácidos donde se encuentran localizados;
 - 5) El anticuerpo de las reivindicaciones 16, 25, 27 – 28 esta definido en términos de un resultado a alcanzar, lo cual no es limitativo para la invención, ya que la reivindicación contemplaría cualquier solución que llegue a dicho resultado. Se sugiere remplazar por las características esenciales del anticuerpo que le confieren la capacidad de lograr dichos resultados;
 - 6) Un polinucleótido no debe reclamarse por el polipéptido que codifica, sino por su estructura nucleotídica completa, indicando el número de identificación SEQ ID N° (reivindicación 29);
 - 7) Un vector debe reclamarse con una identificación y una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene (reivindicación 30);
 - 8) En la reivindicación 32, se deben indicar las características esenciales del agente citotóxico empleado, así como especificar el sitio de unión del anticuerpo con el agente;
 - 9) La reivindicación 33 no permite tener claridad sobre el alcance de la invención ya que menciona varias opciones de las cuales puede ser seleccionado el agente citotóxico. Esto dificulta tener claridad sobre la materia reclamada puesto que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere limitar o especificar la materia reclamada indicando las características esenciales del inmunoconjugado. Igualmente, se sugiere la misma recomendación para las reivindicaciones 34 – 42, 44 – 45 y 47 – 54;
 - 10) Una composición farmacéutica debe estar definida por su estructura en términos de sus elementos esenciales (compuesto activo y excipientes) y sus proporciones (Reivindicaciones 55 – 56);
 - 11) Las reivindicaciones de procedimiento deben referirse a unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada. El método in vitro de la reivindicación 81, corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca determinar la presencia de FcRH5 en una muestra biológica, sin indicar la naturaleza de la muestra, las condiciones específicas en que debiera realizarse la exposición de la muestra con el anticuerpo, ni la técnica empleada para determinar la unión del anticuerpo con la muestra. Se sugiere caracterizar dicho método a partir de las etapas específicas que posee;
 - 12) La reivindicación 84 no permite tener claridad sobre el alcance de la invención ya que menciona varias opciones de las cuales puede estar unido el anticuerpo del método reivindicado. Esto dificulta tener claridad sobre la materia reclamada puesto que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere limitar o especificar la materia reclamada;
 - 13) El método de la reivindicación 85 no describe detalladamente las condiciones en las cuales deberían realizarse las reacciones químicas. Se recuerda a la solicitante

que el método debe definirse por la secuencia lógica de etapas y por características y condiciones físicas, químicas y biológicas asociadas;

- 14) Las reivindicaciones 86 – 90 hacen referencia a etapas del método de la reivindicación 85 que deberían estar incluidas en la serie de pasos de dicho procedimiento. Además se debe limitar la materia reclamada especificando los agentes reductor y oxidante empleados.

7. 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: Abril 1 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1 ¹	WO 2006/039238	"IRTA2 antibodies and methods of use"	13/Abril/2006
D2 ²	WO 2006/076691	"IRTA-2 antibodies and their uses"	20/Julio/2006
D3 ³	WO 2008/109533	"Human antibodies that bind multiple IRTA family proteins, and uses thereof"	12/septiembre/2008
D4 ⁴	WO 2005/117986	"Antibody drug conjugates and methods"	15/Diciembre/2005
D5 ⁵	WO 2006/034488	"Cysteine engineered antibodies and conjugates"	30/Marzo/2006

El documento D1 enseña anticuerpos humanizados que se unen específicamente al dominio extracelular de IRTA2, útiles para la detección y el tratamiento de malignidades de las células B; dichos anticuerpos pueden estar conjugados con agentes quimioterapéuticos o citotóxicos (Resumen).

El documento D2 provee anticuerpos humanos monoclonales aislados que se unen específicamente a IRTA-2 con alta afinidad, útiles en la detección de malignidades de las células B; divulga también moléculas de ácido nucleico, vectores de expresión, células huésped, composiciones farmacéuticas, inmunoconjugados y moléculas bioespecíficas que comprenden dichos anticuerpos (Resumen).

El documento D3 divulga anticuerpos humanos monoclonales que se unen a la familia de proteínas IRTA; enseña también inmunoconjugados, moléculas de ácido nucleico, vectores de expresión, métodos de expresión de los anticuerpos, y composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos (Resumen).

El documento D4 enseña compuestos de anticuerpos conjugados con fármacos, con la fórmula Ab-(L-D)_p, donde una o más drogas maytansinoide están unidas covalentemente por un ligando a un anticuerpo específico para el receptor ErbB o cualquier anticuerpo que se una a un antígeno asociado a tumor o a receptores de la superficie celular (Resumen).

El documento D5 divulga anticuerpos que son diseñados por reemplazamiento de uno o más aminoácidos por aminoácidos de cisteína reactiva. Dichos anticuerpos pueden estar asociados a un péptido de albumina y conjugados con uno más fármacos a través de un ligando con fórmula Ab-(L-D)_p (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

1 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_2006_039238

2 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_2006_076691

3 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_2008_109533

4 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_2005_117986

5 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_2006_034488

Nivel inventivo (Art18 D486)

- La reivindicación 1 consiste en un anticuerpo aislado monoclonal anti-FcRH5 que comprende:
 - a) Una cadena ligera con un dominio variable comprendido por:
 - i. HRV-L1 que comprende la secuencia SEQ ID N° 26;
 - ii. HRV-L2 que comprende la secuencia SEQ ID N° 27; y
 - iii. HRV-L3 que comprende la secuencia SEQ ID N° 28; y
 - b) Una cadena pesada con un dominio variable comprendido por:
 - i. HRV-H1 que comprende la secuencia SEQ ID N° 35
 - ii. HRV-H2 que comprende la secuencia SEQ ID N° 36; y
 - iii. HRV-H3 que comprende la secuencia SEQ ID N° 37

Los documentos D1, D2 y D3 entendidos de forma independiente se encuentran en el estado de técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1 puesto que divulgan anticuerpos específicos anti-IRTA2, proteína también conocida como FCRH5.

La diferencia entre el estado de la técnica y la materia reclamada en la reivindicación 1 consiste en que esta última reclama un anticuerpo cuya estructura de la secuencia de aminoácidos es diferente a las anterioridades de los documentos D1 – D3.

Esta diferencia no provee un efecto sorprendente o inesperado, puesto que el anticuerpo reclamado en la presente solicitud se une específicamente al antígeno FCRH5 con alta afinidad, del mismo modo que los anticuerpos divulgados en uno cualquiera de los documentos D1 – D3.

El problema técnico objetivo de la presente invención se entiende como la necesidad de proporcionar anticuerpos de FCRH5 diferentes o alternos a los ya conocidos.

Sin embargo, a partir de los métodos para producción de anticuerpos divulgados en cualquiera de los documentos D1-D3, la persona medianamente versada en la materia habría inferido sin mayores complicaciones nuevas estructuras para anticuerpos con funciones similares, que fueran útiles para detectar o tratar enfermedades asociadas a malignidades de células B. Por lo tanto, la solución aquí propuesta se considera obvia.

De esta manera, el anticuerpo de la invención reclamada en la reivindicación 1 carece de nivel inventivo e incumple el artículo 18 de la D486.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 13, 25 – 30 y 55 no declaran características adicionales a las contempladas en los documentos D1 – D3 que hagan inventiva la materia reclamada en la reivindicación 1.

- Se entiende por la reivindicación 14, un método para la producción de un anticuerpo anti-FcRH5 aislado, que consiste en cultivar una célula que expresa un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; y aislar el anticuerpo de dicha célula cultivada.

La característica esencial de la reivindicación 14 había sido documentada con anterioridad en el documento D3, el cual provee un método que incluye los pasos de expresar un anticuerpo anti-IRTA en una célula huésped y aislar el anticuerpo de dicha célula (Pág. 5 líneas 26 – 29). Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia llevaría a cabo el mismo método del documento D3, expresando diferentes anticuerpos (variantes de estructura), para llegar al mismo resultado de producción del anticuerpo.

De este modo, el método de la invención reclamada en la reivindicación 14 carece de

nivel inventivo.

- Las reivindicaciones 15 – 24 adicionan una característica al anticuerpo reclamado en la reivindicación 1, que consiste en que el anticuerpo comprende uno o más aminoácidos de cisteína libre que tienen un valor de reactividad tiol en el rango de 0,6 a 1,0, los cuales están en la posición 205 de la cadena liviana, y en las posiciones 114 y 400 de la cadena pesada.

Las características esenciales de las reivindicaciones 15 – 24 habían sido divulgadas previamente en el documento D5. El documento D5 divulga modificaciones en uno o más residuos de un anticuerpo, que implican el reemplazo por aminoácidos de cisteína libre (Pág- 4 líneas 2 – 5), que tienen un valor de reactividad tiol en el rango de 0,6 a 1,0 (Pág.4 líneas 2 – 5) y que pueden estar localizados en las cadenas livianas o pesadas del anticuerpo (Pag. 4 líneas 13 – 14). Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia, a partir de los anticuerpos anti-FCRH5, divulgados en los documentos D1 – D3, habría diseñado anticuerpos alternativos y habría incluido las modificaciones de cisteína libre del documento D5 en diferentes posiciones específicas de las regiones variables del anticuerpo. Por lo tanto, la solución aquí propuesta se considera obvia.

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 15 – 24 carece de nivel inventivo.

- La reivindicaciones 32 - 56 consisten en un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo anti- FCRH5 de las reivindicaciones 1 – 28 unido a un agente citotóxico, cuyo inmunoconjugado tiene fórmula $Ab-(L-D)_p$, donde Ab corresponde al anticuerpo; L corresponde a un ligando seleccionado de MC, MP, val-cit, ala-phe, PAB, SPP, SMCC, SPDB y SIAB; donde D es un fármaco que se selecciona de maytansinoide, auristatina y dolostatina, y p es 1 a 8.

Las características esenciales de las reivindicaciones 31 – 56 ya habían sido divulgadas en el documento D4, el cual enseña una o más drogas maytansinoide que están unidas covalentemente por un ligando a un anticuerpo (resumen). Dicho inmunoconjugado de fórmula $Ab-(L-D)_p$ (Pág. 26 línea 1 - 4), donde Ab corresponde al anticuerpo. El cual puede ser cualquier anticuerpo que se una a un antígeno asociado a tumor, incluido IRTA-2 (Pág. 38 líneas 9 – 16), donde L es un ligando (que contempla entre otros SMCC y SIAB) (Pág. 48 Líneas 29 – 32), donde D es un fármaco que es un maytansinoide (Págs. 43 – 46) y donde p es 1 a 8 (Pág. 29 líneas 5 – 7).

Por lo tanto, el inmunoconjugado de las reivindicaciones 32 – 56 carece de nivel inventivo.

- Las reivindicaciones 81 – 84 reclaman un método in vitro de determinación de la presencia de FCHR5 en una muestra biológica, el cual comprende exponer la muestra a un anticuerpo anti-FCHR5 y determinar la unión del anticuerpo a la muestra, donde dicha unión es indicativa de la presencia de la proteína FCHR5 en la muestra.

Las características esenciales del método de las reivindicaciones 81 – 84 ya habían sido divulgadas con anterioridad en el documento D1, el cual enseña un método para detectar IRTA-2 en una muestra biológica. Dicho método incluye contactar un anticuerpo anti-IRTA2 con una muestra extraída de un paciente que se sospecha tiene un trastorno proliferativo de las células B y determinar la formación de un complejo anticuerpo-antígeno por medio de un marcador fluorescente, lo cual que denota la presencia de IRTA-2 en la muestra (Pág. 52 líneas 14 – 34).

En consecuencia, el método de las reivindicaciones 81 – 84 no cumple con el requisito de nivel inventivo en virtud a lo divulgado en el documento D1.

- Las reivindicaciones 85 – 90 consisten en un método de obtención de un compuesto del conjugado fármaco-anticuerpo que comprende las etapas de: a) reacción de un grupo de cisteína manipulado genéticamente del anticuerpo con un reactivo ligando para formar un intermediario anticuerpo-ligando Ab-L; b) reacción de Ab-L con un residuo de fármaco activado D, el cual comprende la reacción de un grupo nucleofílico de un residuo del fármaco con un reactivo ligando D-L; y reacción de D-L con un grupo de cisteína manipulado genéticamente mediante el cual se forma el conjugado anticuerpo-fármaco.

Las características esenciales del método de las reivindicaciones 85 – 90 ya habían sido divulgadas en el documento D4, el cual provee un método para la preparación de conjugados fármaco-anticuerpo que consiste en una serie de reacciones conocidas en el quehacer científico, que incluye los pasos de: a) reacción de un grupo nucleofílico de un anticuerpo con un reactivo ligando para formar un intermediario Ab-L; y b) reacción de un grupo nucleofílico de un fármaco con el reactivo ligando, para formar en intermediario ligando -fármaco D-L. Dichos grupos nucleofílicos pueden incluir cisteínas (Pág. 51 líneas 33 - 40, Pág. 52 líneas 1 -2).

En conclusión, a partir de lo divulgado con anterioridad en el documento D4, el método de las reivindicaciones 85 – 90 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2006/039238	1 – 13, 25 – 30, 55 – 56 y 81 - 84	Nivel inventivo
D2	WO 2006/076691	1 – 13, 25 – 30 y 55 – 56	Nivel inventivo
D3	WO 2008/109533	1 – 14, 25 – 30 y 55 – 56	Nivel inventivo
D4	WO 2005/117986	32 – 46 y 85 - 90	Nivel inventivo
D5	WO 2006/034488	15 – 24	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 2013-07-02

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon