

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	11-179622- -11	FECHA:	2013-12-11 15:43:19
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)
GERMAN CASTILLO GRAU

Asunto: Radicación: 11-179622- -11
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 22877
 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/US2010/039029				
Fecha de Presentación Internacional	17/06/2010				

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:	No. 11-179622-00000-0000	28/Diciembre/2011
Reivindicaciones:	No. 11-179622-00000-0000	28/Diciembre/2011
Dibujos:	No. 11-179622-00000-0000	28/Diciembre/2011
Secuencias:	No. 11-179622-00000-0000	28/Diciembre/2011
Oposición Procaps S.A.	No. 11-179622-00006-0000	10/Octubre/2012
Oposición Tecnoquímicas S.A.	No. 11-179622-00007-0000	11/Octubre/2012
Complemento oposición Tecnoquímicas S.A.	No. 11-179622-00009-0000	11/Enero/2013
Prioridad:	US61/218,005	17/Junio/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 estudió la totalidad del capítulo reivindicatorio No. 11-179622-00000-0000 (reivindicaciones 1-74).

Título de la solicitud: "Anticuerpos anti-VEGF y sus usos".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener anticuerpos o fragmentos anti-VEGF mejorados, útiles en el tratamiento de crecimiento tumoral, retinopatías proliferativas, degeneración macular, artritis reumatoide y psoriasis.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos o fragmentos anti-VEGF y composiciones farmacéuticas que contienen dichos anticuerpos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP):C07K 16/22, A61P 35/00, A61K 39/395, C12N 15/13, C12N 15/83, A61K 47/48, A61P 37/00.

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

El objeto de las reivindicaciones 69-74 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la solicitud de patente

Título

Se sugiere eliminar la referencia a los usos debido a que no son objeto de patentabilidad.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1-19, 43 y sus reivindicaciones dependientes no son claras ni concisas y presentan una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Las definiciones de una o más mutaciones o combinaciones de mutaciones adicionales seleccionadas, y en donde las seis CDRs tienen en conjunto hasta 17 sustituciones de aminoácidos, no están bien definidas y por lo tanto no es claro cuáles son todas las combinaciones posibles de mutaciones y por lo tanto de anticuerpos que se pueden formar y que no tienen sustento en la descripción.

Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de anticuerpos que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en donde sea claro cuáles son las secuencias de los 6 CDRs que tienen las mutaciones, en donde se indique claramente el sitio de sustitución de dichas secuencias y cuáles residuos deben ser sustituidos. Se sugiere eliminar la referencia a las 17 sustituciones de aminoácidos en comparación con las secuencias de las CDRs del anticuerpo bevacizumab o ranibizumab y a la opción de una o más mutaciones. Adicionalmente, estas reivindicaciones hacen referencia a la descripción, “tablas 6, 7(...)”. Se sugiere eliminar la referencia a la descripción.

- 2- Las reivindicaciones 29, 31-33, 36-40, 50, 52, 54-56 utilizan las expresiones “aumentan la actividad de ADCC”, aumentan la unión a (...)”, “disminuyen la actividad (...)”, “tiene una afinidad mayor (...)”, la afinidad es una medida K_D (...)” 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.
- 3- Las reivindicaciones 42, 50 no son claras, debido a que la definición del anticuerpo porque está purificado hasta al menos 85% (...) es relativo por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones.
- 4- El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.
- 5- La reivindicación 60 no es clara debido a que no se define por su estructura el conjugado anticuerpo fármaco, no se define el tipo de fármaco conjugado.
- 6- La composición de la reivindicación 61 debe estar definida a partir de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos.
- 7- La reivindicación 62 no es clara debido a que la molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleótida de la misma y hacer referencia a la(s) secuencia(s) del anticuerpo completo.
- 8- Los métodos de producción del anticuerpo deben ser caracterizados a partir de las etapas específicas que poseen e indicar las modificaciones específicas realizadas al anticuerpo (reivindicación 68).
- 9- Las reivindicaciones 25 y 48 no son claras debido a que la definición del anticuerpo humanizado debe realizarse indicando las modificaciones específicas realizadas y las secuencias empleadas para obtener dicha conformación.
- 10- La célula huésped reclamada en las reivindicaciones 64-66 debe ser definida como una línea celular y se debe indicar su número de depósito.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa todos los anticuerpos posibles que se pueden formar con las sustituciones, mutaciones y combinaciones de 1 a 17 sustituciones junto con las posibles combinaciones, para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla).

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 243, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Reivindicaciones 1-74 (parcialmente). Anticuerpos contra VEGF con CDRH1 SEQ ID NO:3, CDRH2 SEQ ID NO: 109, CDRH3 SEQ ID NO: 5, CDRL1 SEQ ID NO: 6, CDRL2 SEQ ID NO: 7, CDRL3 SEQ ID NO: 8.

2° - 243° Reivindicaciones 1-74 (parcialmente). Anticuerpos con las variantes descritas en las tablas.

Dada la complejidad de las reivindicaciones dependientes existen numerosos anticuerpos teóricos que no fueron probados, debido a la enorme posibilidad de mutaciones y combinaciones de las mutaciones.

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.

7. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Procaps S.A.

Dice el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para anticuerpos anti-VEGF ya comprendidos en la técnica. Dice el opositor que la diferencia entre los anticuerpos de la solicitud y los anticuerpos de la literatura (US20020032315) son las 6 CRDs que no tienen efecto técnico y que por lo tanto la solicitud carece de altura inventiva.

Argumentaciones de Tecnoquímicas S.A.

Afirma el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para variantes de anticuerpos anti-VEGF de Bevacizumab con inmunogenicidad reducida. El

opositor presenta los documentos D1 (WO03/099999) y D2 (US2002/0032315) con los cuales la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad.

Dice el opositor que variaciones en la secuencia de aminoácidos son una técnica rutinaria y que la única característica esencial que presentan los anticuerpos de la solicitud es una sustitución determinada y muchas opcionales en las CDRs que carecen de sustento y la materia es tan amplia que todos los posibles anticuerpos con sustituciones no fueron evaluados.

Adicionalmente menciona que la diferencia de los anticuerpos de la solicitud con respecto al arte previo son las 6 CDRs que en conjunto pueden tener variaciones de aminoácidos entre sí, dando como resultado un cambio en la afinidad de la unión antígeno-anticuerpo, el cual no tienen ningún efecto técnico sorprende.

En conclusión afirma el opositor que la solicitud no cumple con los requisitos de claridad, sustento, descripción suficiente y nivel inventivo.

Respuestas del Solicitante

El solicitante no presentó respuesta frente a las oposiciones presentadas por Procaps S.A. y Tecnoquímicas S.A.

Respuesta del Examinador Técnico

Respecto a los argumentos de los opositores, se encuentra que el documento D1 divulga la construcción de diferentes mutantes de anticuerpos anti-VEGF con afinidad aumentada contruidos a partir de las regiones CDR. Además divulga las SEQ ID NO: 1-6 que son idénticas con las secuencias SEQ ID No. 3-8 de la solicitud. Por su parte, el documento D2 divulga diferentes anticuerpos, su estructura y la forma en cómo se realizan cambios mediante análisis computacional para predecir plegamientos y la función de los anticuerpos y cambios en la secuencia de aminoácidos, así mismo, da a conocer mutaciones en el anticuerpo específico anti-VEGF y presenta secuencia que son idénticas a las SEQ ID NO: 1 y 2 divulgadas en la solicitud.

En consecuencia, los documentos D1 (WO03/099999) y D2 (US2002/0032315) presentados en las oposiciones desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

8. 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: junio 17 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20020032315	"Anti-VEGF antibodies"	14/Marzo/2002
D2	WO03/099999	"Generation and selection of protein library in silico"	04/Diciembre/2003

El documento D1¹ divulga la construcción de diferentes mutantes de anticuerpos anti-VEGF (Ej. 3) con afinidad aumentada contruidos a partir de las regiones CDR (Párr. 0288, 0304 y tabla 5). Además divulga las SEQ ID NO: 1-6 (reivindicaciones 8 y 9, Párr. [0011]) que son idénticas con las secuencias SEQ ID No. 3-8 de la solicitud.

El documento D2² divulga diferentes anticuerpos, su estructura y la forma en cómo se realizan cambios mediante análisis computacional para predecir plegamientos y la función de los anticuerpos y cambios en la secuencia de aminoácidos (Pág. 4, líneas 28-36, Págs. 5 y 9). También el documento presenta mutaciones en el anticuerpo específico anti-VEGF (Pág. 31, líneas 25 a 31, Ej. 1, Pág. 14, Ej. 2), y presenta secuencia que son idénticas a las SEQ ID NO: 1 y 2 divulgadas en la solicitud.

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Examen de patentabilidad para el grupo inventivo 1

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“un anticuerpo anti-VEGF o fragmento de unión anti-VEGF de un anticuerpo caracterizado porque comprende CDRs (...)”*

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

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo anti-VEGF	Anticuerpo anti-VEGF	Anticuerpo anti-VEGF
Comprende CDRH1: SEQ ID NO: 3 CDRH2: SEQ ID NO: 4 CDRH3: SEQ ID NO: 5 CDRL1: SEQ ID NO: 6 CDRL2: SEQ ID NO: 7 CDRL3: SEQ ID NO: 8	Comprende CDRH1: SEQ ID NO: 1 CDRH2: SEQ ID NO: 2 CDRH3: SEQ ID NO: 3 CDRL1: SEQ ID NO: 4 CDRL2: SEQ ID NO: 5 CDRL3: SEQ ID NO: 6 (reivindicaciones 8 y 9, Párr. 0011)	No menciona
Donde CDRH2 comprende la sustitución K64S	Mutaciones en las CDRs (Párr. 0288, 0304 y tabla 5, Ej. 3).	Mutaciones en el anticuerpo específico anti-VEGF (Pág. 31, líneas 25 a 31, Ej. 1, Pág. 14, Ej. 2),

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo anti-VEGF que comprende las secuencias SEQ ID No. 1-6 100% idénticas a las SEQ ID NO. 3-8 de la solicitud (reivindicaciones 8 y 9, Párr. 0011). También divulga mutaciones en las cadenas CDR para la obtención de anticuerpos anti-VEGF con afinidad aumentada (Párr. 0288, 0304 y tabla 5, Ej. 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo D1 consiste en la modificación de la cadena CDRH2 que comprende la sustitución K64S y opcionalmente una o más mutaciones

El efecto que logra el incluir la sustitución K64S y opcionalmente una o más

1. http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2002032315&KC=&FT=E&locale=en_EP
2. http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03099999&KC=&FT=E&locale=en_EP

mutaciones no es claro, debido a que en los ejemplos con los datos presentados no es posible saber si los anticuerpos tienen afinidad mejorada o inmunogenicidad reducida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 para obtener anticuerpos alternativos anti-VEGF con mutaciones en las CDRs”.

Sin embargo, la utilización de mutaciones en las CDRs para el aumento de la afinidad, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a diferentes anticuerpos, su estructura y la forma en cómo se realizan cambios mediante análisis computacional para predecir plegamientos y la función de los anticuerpos y cambios en la secuencia de aminoácidos (Pág. 4, líneas 28-36, Págs. 5 y 9). Específicamente se refiere también a anticuerpos con mutaciones en el anticuerpo específico anti-VEGF (Pág. 31, líneas 25 a 31, Ej. 1, Pág. 14, Ej. 2). El documento D1 también menciona mutaciones en las CDRs para aumentar la afinidad (Párr. 288-304, Tabla 5, Ej. 3).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría mutaciones en las cadenas CDRs del documento D2 en el procedimiento divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia. Al no haber claridad en las sustituciones adicionales que pueden tener los anticuerpos en las CDRs no se puede saber si estos anticuerpos presentan las propiedades de inmunogenicidad reducida y afinidad mejorada de acuerdo con los datos presentados por lo cual las reivindicaciones independientes 2-19, 43 no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 20-42, 44-68 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 14).

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20020032315	1 – 68	Nivel inventivo
D2	WO03/099999	1 – 68	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 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 2013-12-17

Elaboró: Lina Maria Lizaraso Trespalacios
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra