

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-81792- -14	FECHA: 2014-05-08 10:50:24
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 12-81792- -14
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 5472
 Folios: 11

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/US2010/054521				
Fecha de Presentación Internacional	28/10/2010				

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:	Radicado No. 12-081792-00000	17/Mayo/2012
Reivindicaciones:	Radicado No. 12-081792-00000	17/Mayo/2012
	Radicado No. 12-081792-00012	05/Agosto/2013
Dibujos:	Radicado No. 12-081792-00000	17/Mayo/2012
Secuencias:	Radicado No. 12-081792-00000	17/Mayo/2012
Presentación de oposición:	Radicado No. 12-081792-00006	Vitalis S.A.C.I 30/Enero/2013
	Radicado No. 12-081792-00007	Lafrancol S.A.S. 30/Enero/2013
	Radicado No. 12-081792-00008	Tecnoquímicas S. A. 30/Enero/2013
	Radicado No. 12-081792-00009	Tecnoquímicas S. A. 24/Abril/2013
	Radicado No. 12-081792-00011	Vitalis S.A.C.I 26/Abril/2013
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 12-081792-00012	05/Agosto/2013
Prioridad:	US 61/255,686	28/Octubre/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 (Radicado No. 12-081792-00012-0000).

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

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de mejora de las proteínas multivalentes de unión capaces de unir dos antígenos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona proteínas multivalentes de unión de fórmula $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ capaces de unirse a TNF y a otro antígeno seleccionado de NGF, SOST, PGE2 y LPA simultáneamente con alta afinidad.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/395, C07K 16/00.

4. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Vitalis S.A.C.I.

1. Afirma el opositor que la solicitud carece de claridad por cuanto reclama un anticuerpo dual sin definir o precisar una estructura determinada. Además, no identifica un único anticuerpo sino una cantidad de anticuerpos no identificados plenamente.
2. Dice el opositor que el documento WO2009/0215992 anula la novedad de la solicitud al describir la misma fórmula descrita en la reivindicación de la presente solicitud, por lo tanto, dicha fórmula $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ ya era conocida y reclamada por otra patente anterior.
3. Afirma además que existe una gran cantidad de literatura que menciona las ventajas de realizar anticuerpos duales, como es el caso del documento US2009/0259026, el cual provee ligandos duales específicos que comprenden un primer dominio variable de inmunoglobulina con una primera especificidad de unión y un dominio variable de inmunoglobulina con una segunda especificidad de unión, cuyos antígenos pueden ser TNF y HGF. Sumado a esto, la anterioridad ya daba a conocer el método de construcción de anticuerpos duales a partir de la combinación de dominios de unión en una conformación cerrada.
4. Refuta además el nivel inventivo de la solicitud pues aunque la solicitud comprenda secuencias de aminoácidos determinadas, los cambios puntuales en secuencias CDR son fácilmente predecibles con herramientas bioinformáticas, de modo como lo explica el artículo científico Ewert et al. 2004.

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

1. Afirma el opositor que esta solicitud pretende implícitamente obtener patente para composiciones farmacéuticas descubiertas y plenamente identificadas en el sector farmacéutico como son Adalimumab y Infliximab.
2. Dice el opositor que en el estado de la técnica existen documentos como US 2009/0215992 y US 2007/0071675 que afectan la novedad y el nivel inventivo de la

presente solicitud.

Argumentaciones de Tecnoquímicas S.A.

1. Dice el opositor que no existe caracterización técnica que defina los anticuerpos debido a que son definidos a partir de una formula general y a partir de resultados a alcanzar, lo cual no limita de manera suficiente la materia reclamada. Afirma además que debido a la amplitud de la solicitud, entre los anticuerpos aquí reclamados se incluyen compuestos presentes en anticuerpos conocidos como Adalimumab y Infliximab, entre otros.
2. Afirma que pretende obtener derecho de patente para materia exceptuada de patentabilidad al reclamar un método de tratamiento.
3. Afirma también que en el estado de la técnica ya existe la misma materia reclamada y para sustentar dicho argumento da a conocer la publicación internacional US2009/0215992, el cual describe proteínas de dominio dual. También expresa que dicho documento se refiere a anticuerpos que incluyen dominios de unión tanto a TNG como NGF y que el efecto técnico descrito en la solicitud no supera lo descrito por la anterioridad. Presenta argumentos con referencia a la publicación US 2007/0071675.
4. Sustenta además que otros documentos ya contemplaban la pareja de anticuerpos TNF y NGF en el tratamiento de asma y soriasis, como es el caso de la publicación US2004/0219144.
5. Presenta además el documento US2009/155275 el cual describe proteínas de unión a epítopes multiespecíficos para la prevención, tratamiento y diagnóstico de enfermedades crónicas o agudas, el cual refiere el uso de anticuerpos biespecíficos.

Respuestas del Solicitante

En respuesta a las oposiciones interpuestas por las sociedades antes mencionadas, la solicitante realizó una serie de modificaciones al capítulo reivindicatorio a partir de las cuales argumenta que se ha atendido la necesidad de claridad demandada por la oposición.

Frente al argumento de que en el estado de la técnica ya se conocían composiciones farmacéuticas como Adalimumab e Infliximab, la solicitante advierte que la presente invención en ningún momento ha pretendido proteger tales sustancias.

En respuesta a las oposiciones por falta de novedad y nivel inventivo frente a los documentos US 2007/0071675 y US2009/0215992 trasladados, la solicitante afirma que ninguna de tales anterioridades sugiere proteínas de dominio variable dual con las características estructurales y funcionales que se reclaman en la presente solicitud. Hace la aclaración además que ninguno de los documentos enseñan las secuencias de los CDRs y/o dominios variables reclamados.

Respuesta del Examinador Técnico

Pese a que la solicitante realizó algunas modificaciones al capítulo reivindicatorio, todavía subsiste la falta de claridad de la materia reclamada, y por tal razón se harán recomendaciones en cuanto a la claridad y la concisión de las reivindicaciones en el presente examen.

Por otra parte, el presente despacho concuerda con lo expresado por la solicitante al negar que la presente invención pretenda obtener derecho de patente de composiciones farmacéuticas conocidas como Adalimumab e Infliximab.

Por último, los documentos US2004/0219144, US2009/0259026, US2009/155275, US 2007/0071675, US2009/0215992 y Ewert et al. 2004, presentados en las oposiciones desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad. Por el hecho de que los documentos US 2007/0071675 y US2009/0215992 son referencias cruzadas al estar beneficiadas por la misma fecha de

prioridad, con el fin de no redundar con los documentos empleados para el análisis, únicamente se empleará el documento US 2007/0071675.

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

El objeto de la reivindicación 11 no es patentable de acuerdo con el Art citado, debido a que se refiere a una célula trasformada que no está definida en términos de una línea celular. Se recuerda a la solicitante que los animales y las plantas, o partes de los mismos son considerados materia no patentable en este país.

6. De la solicitud de patente

Titulo

Se sugiere restringir el título de modo que refleje claramente la materia reclamada.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio completo carece de claridad y concisión:

1. En primer lugar, se recuerda a la solicitante que una reivindicación independiente debe reclamar el objeto a partir de todas sus características técnicas esenciales. Al respecto, en la reivindicación 1 se reclama una proteína de unión que comprenden dos polipéptidos, donde cada uno de los polipéptidos está definido por la fórmula $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, sin que sea explicado de forma clara cada uno de los componentes. Si bien en la descripción se afirma que C es un dominio constante que puede ser de cadena ligera o cadena pesada, en el capítulo reivindicatorio su secuencia no está caracterizada; tampoco es claro cómo ambos dominios variables pueden estar unidos en ausencia de un enlazador (cuando n vale cero). Por último debe indicarse a que inmunoglobulina corresponde la región Fc. Se sugiere tener en cuenta las recomendaciones anteriores en las reivindicaciones dependientes.
2. Así mismo, se recuerda a la solicitante una proteína de unión o anticuerpo debe ser reclamando por sus seis CDRs o por la cadena variable ligera y la cadena variable pesada. En la reivindicación 1 se reclama una proteína de unión que comprende dos cadenas de polipéptido, donde cada una de las cadenas tiene dos dominios variables. De acuerdo con la descripción y la reivindicación 4 puede interpretarse que dichos dominios variables definidos como VD1 y VD2 corresponden a las cadenas variables ligeras y pesadas, sin embargo, el capítulo reivindicatorio no deja claro cuál de dichos dominios variables corresponde a la cadena variable ligera y cual a la cadena variable pesada. Por otro lado la reivindicación 1 no es clara puesto que se refiere a los dominios variables de unión, pero los caracteriza como CDRs, 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. Puesto que reivindicación dependiente 7 define a otras secuencias como las cadenas variables, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias. Se sugiere tener en cuenta las recomendaciones anteriores en la reivindicaciones 2 y 3.
3. Adicionalmente, la reivindicación 1 menciona que la proteína de unión que es capaz de unirse a TNF y y los otros blanco enumerados de a) hasta d), comprende cada uno los literales 1) **y/o** 2), correspondiendo 1) a la caracterización de los dominios variables del primer anticuerpo, y 2) a los dominios variables del segundo anticuerpo. En este sentido, el empleo de la conjunción copulativa “y”, y de la conjunción disyuntiva “o”, entre la caracterización de los dominios variables (1) y (2), denota que pueden seleccionarse los dos (1) y 2) o sólo uno de los dos anticuerpos 1) o 2); lo cual no estaría reclamando una proteína dual, como es la intención de la solicitud.

4. Sumado a lo anterior, en la reivindicación 1 se mencionan valores de KD y de EC50, lo cual corresponde a un resultado a alcanzar que no es limitativo al objeto reclamado; por lo tanto es información que debe mencionarse en la memoria descriptiva, pero no debe hacer parte de las reivindicaciones (reivindicaciones 1 y 2).
5. El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene reivindicaciones que reclaman la misma materia. Las reivindicaciones 1 – 4 reclaman las mismas proteínas caracterizadas por tener los mismos dominios variables de unión a los mismos epítopes, se sugiere al solicitante eliminar la materia repetida.
6. La reivindicación 5 no es clara puesto que reclama una proteína de unión con cuatro sitios funcionales, sin que estos estén caracterizados.
7. La reivindicación 6 no es clara puesto que indica que X1 puede ser cualquiera de las secuencias 1 a 29 y que X1 no es CL o CHL, debido a que no se explica en la descripción qué es CL y por el hecho de que seleccionar entre veintinueve secuencias le resta concisión a la invención. Además, el hecho de poder seleccionar entre cualquier isotipo o clase de inmunoglobulinas de la región Fc le resta concisión a la invención. Se sugiere restringir a las realizaciones de la solicitud.
8. La reivindicación 7 no es concisa ya que reclama cuatro (a) – (d) proteínas de unión donde las cadenas pueden seleccionarse de una lista de múltiples secuencias. Si se trata de variantes de la proteína de unión reclamada en la reivindicación 1, dicha reivindicación debe indicarlo claramente, o de lo contrario parece que se estuvieran reclamando 42 anticuerpos duales diferentes.
9. Se debe aclarar si la composición farmacéutica de la reivindicación 13 es la misma del conjugado de la reivindicación 8, pero se están reclamando como dos objetos diferentes.
10. La molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleotídica de la misma y hacer referencia a la(s) secuencia(s) del anticuerpo completo (reivindicación 9);
11. La célula huésped transformada, reclamada en la reivindicación 11, debe ser definida como una línea celular, y debe ser restringida, pues de lo contrario se considerará materia exceptuada de patentabilidad.
12. Las reivindicaciones de procedimiento deben referirse a unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada. El método de producción del anticuerpo de la reivindicación 12 corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca producir una proteína, sin indicar las condiciones específicas en que debiera realizarse el cultivo, ni las características del medio que le permitieran a la célula producir la proteína de interés. Por otra parte, el método para determinar la presencia, cantidad o concentración de al menos un blanco en una muestra de la reivindicación 15 carece de claridad puesto que no menciona cada una de las etapas, y éstas están mencionadas en reivindicaciones dependientes; y se refiere a un blanco de una muestra, lo cual no está caracterizado. Se deben caracterizar también las condiciones en que debe estar la muestra y la naturaleza del marcador detectable. Tampoco se indica el instrumento de detección de la señal.
13. Las reivindicaciones 18 aunque encabezan como kit, no cumplen con los criterios definidos para la caracterización de éste. Se recuerda a la solicitante que un kit-de-partes debe estar caracterizado por una preparación farmacéutica o medicamento A y una preparación farmacéutica o medicamento B indicándose las cantidades o proporciones definidas de ambas preparaciones, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito con efecto sinérgico. Sin embargo, en el kit reclamado en la presente solicitud no se indican las preparaciones farmacéuticas A y B, pues sólo se menciona que comprende la proteína de unión de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4 e instrucciones de uso. Dichas instrucciones de uso se entienden

como un método de tratamiento en el que se emplea la proteína dual y de hecho correspondería a materia no patentable. Según lo anterior, el objeto reclamado en la reivindicación 18 no corresponde a un kit pues comprende un solo componente, el cual es una proteína de unión, además no existe en la descripción el sustento para el kit. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

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 solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo No. 1: Anticuerpo de dominio dual contra TNF y NGF.

Grupo No. 2: Anticuerpo de dominio dual contra TNF y SOST.

Grupo No. 3: Anticuerpo de dominio dual contra TNF y PGE2.

Grupo No. 4: Anticuerpo de dominio dual contra TNF y LPA.

No se guarda un concepto común inventivo porque los anticuerpos no comparten una estructura esencial para la actividad común. Así mismo, el único concepto común inventivo, un anticuerpo de dominio dual de fórmula VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n donde una de los antígenos sea TNF, ya había sido divulgado con anterioridad en el estado de la técnica (Documento D1 y D2). Debido a que el concepto inventivo común no cumple con el requisito de nivel inventivo, no hay unidad de invención entre los grupos inventivos arriba mencionados.

Además, también existe un problema de unidad de invención dentro de cada uno de los grupos anteriormente mencionados puesto que para el anticuerpo TNF se da a elegir entre regiones variables de secuencias 38 a 49, correspondiendo los números pares a las cadenas variables pesadas y los números impares a las cadenas variables ligeras. Como se demuestra en la tabla siguiente, al comparar las secuencias de las cadenas variables pesadas algunas tienen porcentajes de identidad muy bajos, que no sugieren que se traten de variantes con una estructura común. Por consiguiente, un anticuerpo anti-TNF que tenga, por ejemplo, la secuencia 38 como cadena VH será diferente a un anticuerpo que contenga la secuencia 40 como cadena VH. En consecuencia, se trata de grupos inventivos diferentes.

	SEQ ID N° 38	SEQ ID N° 40	SEQ ID N° 42	SEQ ID N° 46	SEQ ID N° 48
SEQ ID N° 38		46%	48%	52%	53%
SEQ ID N° 40			60%	61%	65%
SEQ ID N° 42				87%	72%
SEQ ID N° 46					78%
SEQ ID N° 48					

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. 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: octubre 28 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2007/071675	"Dual variable domain immunoglobulin and uses thereof"	29/Marzo/2007
D2	US5656272	"Methods of treating TNF- α -mediated Crohn's disease using chimeric anti-TNF antibodies"	12/Agosto/1997
D3	US7449616	"Anti-NGF antibodies and methods using same"	11/Noviembre/2008
D4	US7592429	"Sclerostin-binding antibody"	22/Septiembre/2009
D5	GenBank: BAL50004.1	"Anti-prostaglandin E2 antibody kappa light chain [Mus musculus]"	11/Agosto/2008
D6	PIR: PC4203	"Ig kappa chain (monoclonal antibody MabA34) - mouse (fragment)"	11/Enero/2000

El documento D1¹ enseña el diseño multivalente y multiespecífico de proteínas de unión de dominio variable dual útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas (resumen).

El documento D2² divulga métodos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn por medio del uso de anticuerpos anti-TNF (resumen).

El documento D3³ divulga anticuerpos humanizados anti-NGF y variantes de los mismos con alta afinidad (resumen).

El documento D4⁴ enseña composiciones y métodos relacionados a epítopes de la proteína esclerotina, como anticuerpos capaces de unirse a esclerotina (resumen).

El documento D5⁵ corresponde a la secuencia de cadena liviana del anticuerpo anti-prostaglandina E2 ingresada en la base de datos de proteínas de NCBI por Kurahashi y colaboradores.

El documento D6⁶ divulga la secuencia de cadena liviana del anticuerpo monoclonal MabA34 el cual es específico para la apolipoproteína A humana, anotada en UniProtKB por Kwak y colaboradores.

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

1 http://www.lens.org/lens/patent/US_2007_0071675_A1
2 <https://www.google.com/patents/US5656272>
3 <https://www.google.de/patents/US7449616>
4 <https://www.google.com/patents/US7592429>
5 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/BAL50004#feature_374672077
6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2137558>

La reivindicación 1 consiste en “Una proteína de unión, que comprende una primera y segunda cadenas de polipéptidos...” (Pág. 8, Radicado No. 12-081792-00012).

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

Características esenciales	D1
Una proteína de unión que comprende una primera y segunda cadenas de polipéptido, cada una independientemente comprendiendo VD1-(X1)n-Vd2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, C es un dominio constante, X1 es un conector, X2 es una región Fc, n es 0 o 1;	Una proteína de unión que comprende dos cadenas de polipéptido, cada una comprendiendo VD1-(X1) n-VD2-C (X2) n, en donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, C es un dominio constante, X1 es un enlazador con la condición de que X1 no es CH1, X2 representa una región Fc y n es 0 o 1 (Párr. [0016]).
en donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadena de polipéptido forman un primer sitio funcional de unión al objetivo y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptido forman un segundo sitio de unión blanco funcional y	donde en el primer polipéptido VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada y en el segundo polipéptido VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera, VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera. Donde dichos VD1 y VD2 son capaces de unirse a antígenos (Párr. [0016]).
en donde la proteína de unión es capaz de unirse simultáneamente a un par de antígenos sea TNF y NGF, TNF y SOST, TNF y PGE2 o TNF y LPA.	Donde la proteína es capaz de unirse a diferentes blancos donde puede seleccionarse TNF, NGF (Párr. [0017], Párr. [0040]).

El documento D1, se considera el estado de la técnica más cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1 puesto que da a conocer proteínas de unión de dominio variable dual que comprenden dos cadenas de polipéptido, cada una comprendiendo VD1-(X1) n-VD2-C (X2)n (Párr. [0016]). Dichas proteínas de unión dual son capaces modular la función la biológica de uno o más blancos, dentro de las que se encuentra TNF y NGF (Párr. [0040]). Divulga también composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de unión (Párr. [0035]), y métodos de inmunoensayo (Párr. [0141]) así como métodos de producción de proteínas (Párr. [0032]).

La diferencia entre la presente invención y la materia divulgada en el documento D1 es la estructura específica de los dominios variables de los anticuerpos.

El efecto que logra incluir esta característica es que la proteína de unión se une con alta afinidad a dos epítopes específicos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la proteína de unión dual del documento D1 para obtener proteínas de unión dual que se unan a un epítopo de interés alternas a las ya existentes”.

Sin embargo, la construcción de anticuerpos anti-TNF, anti-NGF, anti-SOST, anti-PGE2 y anti-LPA ya es conocida en el estado de la técnica. Las siguientes figuras muestran el alineamiento entre las secuencias de los dominios variables de la presente solicitud y las secuencias de los anticuerpos de las anterioridades D2 – D6.

Sequence 3 from patent US 5656272

Sequence ID: [gb|AAB78117.1|60676](#) Length: 107 Number of Matches: 1

► See 33 more title(s)

Range 1: 1 to 107 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
218 bits(555)	1e-75	Compositional matrix adjust.	106/107(99%)	107/107(100%)	0/107(0%)
Query 1	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHWHYQQRRTNGSPRLLIKYASESMGIPS				60
Sbjct 1	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHWHYQQRRTNGSPRLLIKYASESMGIPS				60
Query 61	RFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQESHWPFTFGSGTNLEVK			107	
Sbjct 61	RFSGSGSGTDFTLSINTVESEDIADYYCQ+SHSWPFTFGSGTNLEVK			107	

Figura 1. VL TNF. Porcentaje de identidad del 99% entre la secuencia 41 (query) de la presente solicitud y la secuencia 3 (sbjct) del documento D2. Alineamiento realizado con Blastp (NCBI).

Sequence 2 from patent US 7449616

Sequence ID: [gb|ACK23718.1|](#) Length: 109 Number of Matches: 1

► See 3 more title(s)

Range 1: 1 to 108 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
224 bits(571)	5e-79	Compositional matrix adjust.	108/108(100%)	108/108(100%)	0/108(0%)
Query 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSNNLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRFGSGVPS				60
Sbjct 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSNNLNWYQQKPKAPKLLIYYTSRFGSGVPS				60
Query 61	RFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQEQHTLPYTFGQGTKEIKR			108	
Sbjct 61	RFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQEQHTLPYTFGQGTKEIKR			108	

Figura 2. VH NGF. Porcentaje de identidad del 98% entre la secuencia 33 (query) de la presente solicitud y la secuencia 2 (sbjct) del documento D3. Alineamiento realizado con Blastp (NCBI).

Sequence 11 from patent US 7592429

Sequence ID: [gb|ACW81895.1|](#) Length: 443 Number of Matches: 1

► See 3 more title(s)

Range 1: 1 to 119 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
249 bits(636)	6e-84	Compositional matrix adjust.	119/119(100%)	119/119(100%)	0/119(0%)
Query 1	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFDHYMSWVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTY				60
Sbjct 1	EVQLQQSGPELVTPGASVKISCKASGYTFDHYMSWVKQSHGKSLEWIGDINPYSGETTY				60
Query 61	NQKFKGTATLTVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDYDASPFAYWGQGTLLVTVSA			119	
Sbjct 61	NQKFKGTATLTVDKSSSIAYMEIRGLTSEDSAVYYCARDYDASPFAYWGQGTLLVTVSA			119	

Figura 3. VH SOST. Porcentaje de identidad del 100% entre la secuencia 34 (query) de la presente solicitud y la secuencia 11 (sbjct) del documento D4. Alineamiento realizado con Blastp (NCBI).

anti-prostaglandin E2 antibody kappa light chain [Mus musculus]

Sequence ID: [dbj|BAL50004.1|](#) Length: 238 Number of Matches: 1

Range 1: 20 to 132 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
204 bits(520)	7e-69	Compositional matrix adjust.	96/113(85%)	105/113(92%)	0/113(0%)
Query 1	DVLMTQTPLSLPVTPGEPASISCTSSQNIHVSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR				60
Sbjct 20	DVLMTQTPLSLPV+ G+ ASISC SSQ+IVHVSNGNTYLEWYLQKPGQSP+LLIYKVSNR				79
Query 61	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIIRVEAEDVGVYCYFQVSHVPYTFGGGTKEIKR			113	
Sbjct 80	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKI+RVEAED+G+YYC Q SHVP TFG GT +E+KR			132	

Figura 4. VL PGE2. Porcentaje de identidad del 85% entre la secuencia 37 (query) de la presente solicitud y la

secuencia BAL50004 (sbjct) del documento D5. Alineamiento realizado con Blastp (NCBI).

lg kappa chain (monoclonal antibody MabA34) - mouse (fragment)

Sequence ID: [pir|PC4203](#) Length: 219 Number of Matches: 1

Range 1: 4 to 113 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous M

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
201 bits(510)	1e-64	Compositional matrix adjust.	97/110(88%)	100/110(90%)	0/110(0%)

Query 3

MTQTPLSLPVS LGDQASISCTSGQSLV HINGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVS NLFSGV

62

Sbjct 4

MTQTPLSLPVS LGDQASISC S QS+VH NGNTYL WYLQKPGQSPKLLIYKVS N FSGV

63

Query 63

PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHFPFTFGTGTKLEIKR

112

Sbjct 64

PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIKR

113

Figura 5. VL LPA. Porcentaje de identidad del 88% entre la secuencia 45 (query) de la presente solicitud y la secuencia PC4203 (sbjct) del documento D6. Alineamiento realizado con Blastp (NCBI).

En este sentido, resultaría una tarea previsible para la persona medianamente versada en la materia la selección de anticuerpos conocidos en el estado de la técnica, como los conocidos en el documento D2, realizar modificaciones conservativas en las secuencias de sus cadenas variables VL y VH, como lo sugiere Ewert et al. 2004⁷ e incorporarlos en la construcción de una proteína de unión dual como las del documento D1, para lograr con certeza las proteínas de unión reclamadas en la reivindicación 1. En consecuencia, la solución propuesta se considera obvia y por lo tanto sin altura inventiva.

Vale mencionar que en el estado de la técnica son conocidas proteínas de unión biespecífica que permitan la unión a TNF y NGF como lo da a conocer los documentos US2004/0219144, US2009/155275 y US2009/0259026, los cuales presentan la utilidad de los anticuerpos que se unan a más de un antígeno para el tratamiento de enfermedades crónicas.

En consecuencia, la solución propuesta en la reivindicación 1 se considera obvia y por lo tanto sin altura inventiva.

Las reivindicaciones 2 a 18 tampoco no incluyen características que le confieran nivel inventivo a la presente invención, por lo tanto también carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 – D6.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2007/071675	1 - 18	Nivel inventivo
D2	US5656272	1 - 18	Nivel inventivo
D3	US7449616	1 – 18 parcialmente	Nivel inventivo
D4	US7592429	1 – 18 parcialmente	Nivel inventivo
D5	GenBank: BAL50004.1	1 – 18 parcialmente	Nivel inventivo
D6	PIR: PC4203	1 – 18 parcialmente	Nivel inventivo

⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312672>

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 2014-05-13

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon