

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 -
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-096786- -00006-0000

Fecha: 2008-01-30 17:16:04 Dep: 2020 NUECREACIONI
Ita: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 538 PETICION Folios: 2

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 05.096.786
Asunto : Solicitud de Patente para **AGENTE TERAPEUTICO
PARA DAÑO DE ESPINA DORSAL QUE COMPRENDE
ANTAGONISTA DE INTERLEUCINAS-6**
Solicitante : **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA AND KEIO
UNIVERSITY**
Clase : A61K 039/395, A61K 045/000, A61P 019/000
Publicada en : La Gaceta No. 578 Del 31 de julio de 2007
Fecha de Solicitud : 23 de septiembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$ 210.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-14778-841-001-6
ASGIAHPID-117676WPC14778
No. M-2008-117676VSG

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 73
FECHA : ENERO 2 DE 2008

RECIBO OFICIAL DE CAJA
No. 08-006781-0000000000

RECIBO OFICIAL DE CAJA
No. 08-006781-0000000000
Folios 2

***** CONSIGNACION *****

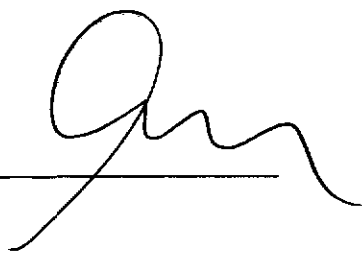
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808637	02/01/2008	42,278,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	210,000.00
		TOTAL :	\$ 210,000.00

SON: DOSCIENTOS DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010 14778-841001-6

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-96786

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **578** DE

FECHA **31 DE JULIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **26 DE OCTUBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

The Journal of Immunology, Vol 143, Issue 9 2900-2906, Copyright © 1989 by American Association of Immunologists

ARTICLES

Characterization of IL-6 receptor expression by monoclonal and polyclonal antibodies

Y Hirata, T Taga, M Hibi, N Nakano, T Hirano and T Kishimoto

Division of Immunology, Osaka University, Japan.

mAb and polyclonal antibodies against human IL-6R were prepared by using a murine transfectant cell line expressing the human IL-6R and a synthetic oligopeptide made on the basis of the deduced amino acid sequence as immunogens. Immunoprecipitation of radiolabeled IL-6R with these antibodies showed that the Mr of a mature IL-6R was 80 kDa and its value was reduced to 50K after treatment with O- and N-glycanase and neuraminidase, indicating that IL-6R is a glycoprotein. Two mAb recognizing different epitopes were prepared. One, PM1 inhibited the binding of ¹²⁵I-IL-6 to the receptor and blocked the IL-6 dependent growth of a T lymphoma line, KT3. PM1 could not bind to IL-6R when it was saturated with IL-6, indicating that this antibody recognizes the IL-6 binding or the adjacent site on IL-6R. The other, MT18 was not inhibited by IL-6 for its recognition of IL-6R, therefore, this could be used for cytofluorometric staining of normal cells. Nonstimulated B cells expressed undetectable amount of IL-6R regardless of the expression of surface IgD. However, after the stimulation with PWM, IL-6R was observed on IgD- B cells with a relatively large size, but subtly on IgD- small B cells and not on IgD+ B cells, fitting the function of IL-6 which acts on activated B cells to induce Ig production. In contrast, IL-6R was detected on non-stimulated CD4+/CD8- and CD4-/CD8+ T cells. The level of IL-6R on both T cell subpopulations was not significantly changed after stimulation with phytohemagglutinin.

This Article

- ▶ [Full Text \(PDF\)](#)
- ▶ [Alert me when this article is cited](#)
- ▶ [Alert me if a correction is posted](#)
- ▶ [Citation Map](#)

Services

- ▶ [Similar articles in this journal](#)
- ▶ [Similar articles in PubMed](#)
- ▶ [Alert me to new issues of the journal](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)
- ▶ [Request Permissions](#)

Citing Articles

- ▶ [Citing Articles via HighWire](#)
- ▶ [Citing Articles via Google Scholar](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Hirata, Y.](#)
- ▶ [Articles by Kishimoto, T.](#)
- ▶ [Search for Related Content](#)

PubMed

- ▶ [PubMed Citation](#)
- ▶ [Articles by Hirata, Y.](#)
- ▶ [Articles by Kishimoto, T.](#)
- ▶ [PubMed/NCBI databases](#)
 - [Substance via MeSH](#)

This article has been cited by other articles:

Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6

(bone resorption/gp130/interleukin-11/oncostatin M/leukemia inhibitory factor)

TATSUYA TAMURA*, NOBUYUKI UDAGAWA*, NAOYUKI TAKAHASHI*, CHISATO MIYAUURA*, SAKAE TANAKA*, YOSHIKI YAMADA†, YASUO KOISHIHARA†, YOSHIYUKI OHSUGI†, KENJI KUMAKI†, TETSUYA TAGA‡, TADAMITSU KISHIMOTO§, AND TATSUO SUDA*||

*Department of Biochemistry, School of Dentistry, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142 Japan; †Department of Medicine III, Osaka University Medical School, 2-2, Yamada-oka, Suita, Osaka 565 Japan; ‡Institute for Molecular and Cellular Biochemistry, Osaka University, Japan; and §Fuji Gotemba Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Shizuoka 412, Japan

Contributed by Tadamitsu Kishimoto, September 9, 1993

ABSTRACT It has been reported that soluble interleukin (IL)-6 receptor (sIL-6R) is detected in the serum of healthy individuals and its level is increased in patients with multiple myeloma and human immunodeficiency virus infection. Although several reports have suggested that sIL-6R potentiates IL-6 action, its physiological role remains unclear. In this study, we examined the role of sIL-6R on osteoclast formation by IL-6, using a coculture of mouse osteoblasts and bone marrow cells. Neither recombinant mouse IL-6 (mIL-6) nor mouse sIL-6R (smIL-6R) induced osteoclast-like multinucleated cell (MNC) formation when they were added separately. In contrast, simultaneous treatment with mIL-6 and smIL-6R strikingly induced MNC formation. These MNCs satisfied major criteria of authentic osteoclasts, such as tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) activity, calcitonin receptors, and pit formation on dentine slices. The MNC formation induced by mIL-6 and smIL-6R was dose-dependently inhibited by adding monoclonal anti-mouse IL-6R antibody (MR16-1). It is likely that osteoblasts and osteoclast progenitors are capable of transducing a signal from a complex of IL-6 and sIL-6R through gp130, even though they may have no or a very small number of IL-6Rs. Factors such as IL-11, oncostatin M, and leukemia inhibitory factor, which are known to exert their functions through gp130 (the signal-transducing chain of IL-6R), also induced MNC formation in our coculture system. These results suggest that increased circulating or locally produced sIL-6R induces osteoclast formation in the presence of IL-6 mediated by a mechanism involving gp130. This may play an important physiological or pathological role in conditions associated with increased osteoclastic bone resorption.

Interleukin (IL)-6 is a multifunctional cytokine that regulates pleiotropic functions of cells and tissues (1). Several lines of evidence have suggested that IL-6 is an osteotropic factor as well. Löwik *et al.* (2) and we (3) independently reported that IL-6 stimulated *in vitro* bone resorption in fetal mouse metacarpals and calvaria, respectively. IL-6 is produced by both osteoblastic MC3T3-E1 cells and primary osteoblasts in response to IL-1, tumor necrosis factor α , and lipopolysaccharides (3). Littlewood *et al.* (4) also showed that human osteoblasts produced IL-6 in response to several external stimuli. Besides these *in vitro* studies, IL-6 has been reported to stimulate osteoclast formation and bone resorption *in vivo* as well. Yoneda *et al.* (5) showed that transplantation of human tumor (MH-85) cells into *nude* mice, in which these cells produce a high level of human IL-6, caused hypercalcemia and that administration of neutralizing anti-IL-6 antibody to these tumor-bearing mice lowered the serum calcium

to a normal level. Similar hypercalcemic action of IL-6 was reported by Black *et al.* (6), who used Chinese hamster ovarian (CHO) cells transfected with the IL-6 gene. More recently, Jilka *et al.* (7) reported that IL-6 may contribute to bone loss caused by estrogen deficiency. They showed that estrogen inhibited IL-6 production by osteoblasts *in vitro* (8) and that anti-IL-6 antibody prevented osteoclast development caused by estrogen deficiency *in vivo* (7). Taken together, these data suggest that IL-6 plays an important role in stimulating bone resorption in some physiological and/or pathological conditions. However, the mechanism of action of IL-6 responsible for osteoclast recruitment and bone resorption *in vitro* has not been established.

We have developed a coculture system of mouse primary osteoblastic cells and bone marrow cells (or spleen cells) to assess the effects of hormones and cytokines on osteoclast formation (9, 10). In this system, osteoclast-like multinucleated cells (MNCs), which satisfied major criteria of authentic osteoclasts, were formed in response to several osteotropic factors, such as $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] (9, 10), parathyroid hormone (9, 11) and parathyroid hormone-related peptides (12), prostaglandins (13), and IL-1 (14). To date, however, we have failed to demonstrate stimulative effects of IL-6 on MNC formation in our coculture system. This led us to speculate that increased production of IL-6 may not be enough to induce osteoclast formation.

IL-6 exerts its activity via a cell surface receptor which consists of two components: a ligand-binding 80-kDa glycoprotein chain (IL-6R) and a non-ligand-binding but signal-transducing 130-kDa glycoprotein chain (gp130) (15). When IL-6R is occupied by IL-6, IL-6R is associated with gp130, then mediates the IL-6 functions. More recently, it was reported that the genetically engineered human and mouse soluble IL-6R (sIL-6R), which lacks transmembrane and cytoplasmic regions, could also mediate the IL-6 signal through gp130 (15-18). Native sIL-6R has been detected in the urine (19) and sera of healthy subjects (20), and its level is increased in patients with multiple myeloma (21) and human immunodeficiency virus infection (20). Suzuki *et al.* (22) reported that serum sIL-6R levels in MRL/*lpr* mice, an animal model of autoimmune diseases, were increased with age.

In this study, we examined the role of mouse sIL-6R (smIL-6R) in MNC formation in the presence of mouse IL-6

Abbreviations: IL, interleukin; IL-6R, IL-6 receptor; sIL-6R, soluble IL-6R; smIL-6R, mouse sIL-6R; mIL-6, mouse IL-6; mIL-6R, mIL-6 receptor; $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ or $1,25\text{D}_3$, $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃; MNC, multinucleated cell; CT, calcitonin; OSM, oncostatin M; LIF, leukemia inhibitory factor; FBS, fetal bovine serum; TRAP, tartrate-resistant acid phosphatase.

||To whom reprint requests should be addressed.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicación	05-96786
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430 07721
	Oficio	
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional		PCT/JP2004/002111	
Fecha de Presentación Internal.		24/02/2004	

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 62 a 112 como se radicó inicialmente.
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 113 a 117 como se radicó inicialmente.
<u>Figuras:</u>	Folios: 57 a 61 como se radicó inicialmente.
<u>Prioridad:</u>	24/02/2003, Japón, JP 2003-046214

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Agente terapéutico para daño de espina dorsal que comprende antagonistas de interleucinas-6".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar un agente terapéutico para daño en la espina dorsal que comprende de antagonistas de la IL-6, es decir se provee una proteína que interfiere con la actividad de la IL-6, obstruyendo sus proteínas receptoras. Además se provee un modulador de la diferenciación de las células madre neurales que comprende un antagonista de la IL-6 como ingrediente activo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de suministrar agentes que permitan la regeneración de células neuronales cuando se produce un daño neural, de manera que la regeneración no se únicamente de células gliales sino que se dirija a células madre neurales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un antagonista de la IL-6, específicamente un anticuerpo contra el receptor de la IL-6. Además se provee la *composición farmacéutica* que contiene este agente antagonista de IL-6 como ingrediente activo.

Clasificación internacional (IPC): A61K 45/00; 39/395; A61P 19/00; 25/00; 43/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad por cuánto:

- 1) La reivindicación 1 se refiere a un agente terapéutico para daño de la médula espinal. Esta última expresión debería ser como "un agente terapéutico para tratar o evitar el daño de la médula espinal". Lo mismo aplica para las demás reivindicaciones que mencionan este agente.
- 2) La reivindicación 4 resulta redundante respecto a las reivindicaciones precedentes puesto que tratan de la misma materia.
- 3) La reivindicación independiente 11 se refiere a un modulador de diferenciación de células madre neurales, cuya parte característica es igual a la de la reivindicación 1, lo cual indica que se trata de aplicaciones diferentes para la misma materia. Lo mismo sucede con la reivindicación 12, respecto a las reivindicaciones 1 y 11.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

4. No es una invención (artículo 15 D486 literal b))

La reivindicación 9 que menciona un agente terapéutico para daño de la médula espinal incluye entre otros un anticuerpo humano contra el receptor IL-6. Esta definición se refiere a un anticuerpo tal como el que se encuentra en la naturaleza y específicamente en el ser humano.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido en el artículo 15 de la Decisión 486 el contenido de la citada reivindicación deberá excluirse.

5. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d))

Las reivindicaciones 25 a 36 se refieren a métodos de tratamiento en los cuales se puede aplicar el anticuerpo antagonista del receptor IL-6, por ejemplo el método de tratamiento para daño de espina dorsal.

Teniendo en cuenta que en la norma comunitaria los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, no se consideran materia patentable, las reivindicaciones mencionadas deberán excluirse.

6. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

La materia de las reivindicaciones 13 a 24 se refieren al uso que se puede dar al antagonista de la interleucina-6 (IL-6) para la fabricación de un agente terapéutico; según la norma comunitaria los usos no son materia susceptible de patente.

Por otra parte, la información provista por los documentos D1 y D2, relacionada con la actividad de las moléculas IL-6 e IL-6R y la provisión del anticuerpo anti IL-6R, demuestra que la solicitud en estudio lo que aporta es la información para un segundo uso de las moléculas antagonistas del IL-6, tal como es el anticuerpo IL-6R.

Lo anterior, teniendo en cuenta que:

- las anterioridades D1 y D2 suministran los mismos anticuerpos que funcionan como antagonistas de IL-6 y que estos anticuerpos y moléculas de unión estaban relacionadas con otras actividades inmunológicas (ver numeral 8.1 de este concepto técnico);
- la solicitud en estudio no divulga un anticuerpo novedoso, ni requiere suministrar la información estructural de los utilizados, puesto que se tratan de anticuerpos conocidos en el estado del arte (PM-1 y MR16-1);
- los inventores no realizaron modificaciones a los anticuerpos divulgados en las anterioridades D1 y D2, sino que los utilizan para solucionar otro problema que es tratar el daño de la médula espinal.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido en los artículos 14 y 21 de la Decisión 486 la materia de las reivindicaciones 13 a 24 no sería patentable.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:
Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 24/02/2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Hirata <i>et al.</i> <i>J Immunol.</i> 1989; 143: 2900-2906	"Characterization of IL-6 receptor expression by monoclonal and polyclonal antibodies"	1989
D2	Tamura, <i>et al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> Vol. 90, pp. 11924-11928.	"Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6"	Dic, 1993

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

8.1. Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 reclama un agente terapéutico para daño de la médula espinal que comprende un antagonista interleukin-6 (IL-6) como un ingrediente activo.

En el estado del arte se conocen varios anticuerpos que funcionan como antagonistas de la interleukin-6, entre ellos están los anticuerpos anti-receptor de IL-6 (IL-6R):

- Anticuerpo PM-1, divulgado por Hirata, *et.al.* (D1), corresponde a un anticuerpo monoclonal que se une contra el receptor IL-6 de humano. Esta molécula esta relacionada con la activación de subpoblaciones de células T y células B (ver resumen D1).
- Anticuerpo MR16-1, divulgado por Tamura, *et.al.* (D2), corresponde a un anticuerpo monoclonal producido en hibridoma de rata-ratón, que se une contra el receptor IL-6 de ratón. Esta molécula esta relacionada con diferentes rutas de activación de células inmunes y además con la formación de osteoclastos (ver resumen D2).

De acuerdo con las características técnicas esenciales que contiene la invención en estudio, los documentos D1 y D2 que contienen cada uno un tipo de antagonista de la IL-6, afectan la novedad de la misma. Adicionalmente, el aporte que provee la solicitud es sobre un segundo uso para las mismas moléculas.

De esta manera, el desarrollo reclamado había sido divulgado con anterioridad por D1 y D2, e incumple el artículo 16 de la D486.

9. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Hirata <i>et al.</i> <i>J Immunol.</i> 1989; 143: 2900-2906	1-36	Novedad
D2	Tamura, <i>et.al.</i> , <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> Vol. 90, pp. 11924-11928.	1-36	Novedad

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 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.

260 / 258

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 N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 1 JUN 2019

CONCEPTO TÉCNICO No. 1656	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
-------------------------------------	---