

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Juan Pablo Cadena

ASUNTO	Radicación	07-12528A
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	E.1 2456
	Folios	003

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☒ Cap. II
No. Sol. Internacional	PCT/US2005/027626		
Pub. Internacional	WO 2006/015371		

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: 33 a 169	31/05/2012
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 170 a 175	31/05/2012
<u>Figuras:</u>	Folios: 176 a 184	31/05/2012
<u>Secuencias:</u>	Folios: 185 a 241	31/05/2012
<u>Prioridad:</u>	US60/598,991	05/08/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Antagonistas humanizados anti-CMET”.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de regular el factor de crecimiento hepatocítico humano (FCH) específicamente, en la vía de señalización FCH/c-met.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio suministra un anticuerpo humanizado anti-c-met.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: A61P 35/00; A61K 39/395; C07K 16/28; C12N 15/13.

3. Presentación de Solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 07-12528A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Sin embargo, se llama la atención del señor solicitante sobre el hecho que la materia reclamada en la solicitud divisional 07-12528A, corresponde a la misma materia de la solicitud original sobre la cual ya se efectuó concepto técnico, en el oficio N°01050 y sobre la cual se decidió la solicitud original. Por tanto, esta oficina en el presente concepto presenta las objeciones realizadas en el oficio arriba mencionado.

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

El objeto de las reivindicaciones 45 a 50 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, por tratarse de un método de tratamiento de una enfermedad relacionada con FCH/c-met, que es aplicado a humanos o animales.

5. De la solicitud de Patente

5.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad y concisión por cuanto:

- 1) La reivindicación 1 debe modificarse de manera que se refiera a un anticuerpo caracterizado a partir de las dos regiones variables ó las regiones CDRs del mismo (3 CDRs de la cadena pesada y 3 CDRs de la cadena ligera) por ser esta la estructura funcional de la molécula. Además, dada las diferencias de afinidad que representa el cambio de un solo aminoácido en las regiones CDRs de un anticuerpo, estas deben ser definidas completamente y cualquier sustitución debe estar sustentada en la descripción. Por tanto, la definición dada en el literal b) carece de concisión, al igual que la reivindicación 5;
- 2) Adicionalmente, para definir de manera precisa el anticuerpo de la solicitud, se recomienda eliminar varios términos ambiguos que no permiten definir la invención, tales como "por lo menos una secuencia", "por lo menos una variante", "por lo menos un residuo";
- 3) A lo largo del capítulo reivindicatorio se hace mención de una secuencia soporte, la cual no es definida. Se recomienda definir la misma para darle claridad a las reivindicaciones relacionadas (reivindicaciones 4, 20-22);
- 4) No todas las modificaciones mencionadas en las reivindicaciones 2, 6-9 están sustentadas en la descripción;
- 5) Las reivindicaciones 10 y 11 repiten materia previamente definida en la reivindicación 1. Igualmente, las reivindicaciones 12-14 repiten materia definida en la reivindicación 2;
- 6) Varias reivindicaciones independientes se refieren al anticuerpo de la solicitud caracterizado a partir de distintos resultados a alcanzar con el mismo. Estas reivindicaciones carecen de carácter técnico y deben ser eliminadas (reivindicaciones 15, 16, 24-26, 27-29, 30-32);

- 7) Los depósitos mencionados en la reivindicación 17 no parecen referirse al anticuerpo de la solicitud;
- 8) Las reivindicaciones 15 y 16 presentan información inconsistente entre ellas;
- 9) El anticuerpo quimérico mencionado en las reivindicaciones 24, 33, 34 no es definido a partir de su estructura y al parecer no hace parte de los productos divulgados en la solicitud;
- 10) El anticuerpo definido en las reivindicaciones independientes 35 y 38 solo es caracterizado a partir de una de sus cadenas. El anticuerpo debe ser caracterizado a partir de la estructura (secuencias) funcional, es decir del anticuerpo completo;
- 11) Se recomienda eliminar la mención a figuras en las reivindicaciones, más aún cuando estas figuras no están anexadas a la solicitud (reivindicaciones 35-40, 44);
- 12) Las mutaciones mencionadas en la reivindicación 43 deben ser definidas y estar enteramente sustentadas en la descripción;
- 13) El ácido nucleico caracterizado en la reivindicación 51 debe ser definido a partir de las secuencias que lo conforman y éstas deben ser las que codifican la totalidad del anticuerpo de la solicitud;
- 14) La célula anfitriona reclamada en la reivindicación 52 debe caracterizarse adicionalmente por el número del depósito del híbrido;
- 15) La composición farmacéutica de la reivindicación 53 debe referirse a la reivindicación en la cual se define la estructura completa del anticuerpo e identificar todos los elementos que la componen y proporciones de los mismos;

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

7. Determinación del Estado de la Técnica

Para determinar el estado de la técnica se ha tenido en cuenta la fecha de presentación de la solicitud prioritaria reivindicada con la solicitud: 05/08/2004.

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

Nº	Documento	Título	Fecha de prioridad
D1	WO 96/38557	"Hepatocyte growth factor receptor antagonists and uses thereof"	05/12/1996
D2	WO 2004/016769	"Antibodies directed to monocyte chemo-attractant protein-1 (MPC-1) and uses thereof"	26/02/2004

Resumen de los documentos citados:

D1: Se proveen antagonistas al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Los antagonistas al receptor HGF pueden ser empleados para bloquear la

unión de HGF al receptor de HGF o inhibir sustancialmente la activación del receptor HGF (resumen, D1).

<http://www.wipo.int/patentscope/search/en/search.jsf> ingresar WO9638557

D2: La invención se relaciona con anticuerpos dirigidos al antígeno de la proteína-1 quimo-atrayente del monocito y al uso de tales anticuerpos (resumen, D2).

<http://www.wipo.int/patentscope/search/en/search.jsf> ingresar WO2004016769

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 38 de la solicitud define un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena liviana que comprende una secuencia HVR1-LC, HVR2-LC y/o HVR3-LC de SEQ ID N°183-185.

El documento WO 2004/016769 (D2) divulga anticuerpos que se unen a antígeno de la proteína-1 quimo-atrayente del monocito (MCP-1), el cual posee una región variable de cadena ligera de secuencia N°92 que contiene una región idéntica a la HVR2-LC (SEQ N°184) de la solicitud y una región HVR1-LC (SEQ N°183) similar a la de la solicitud, pero con modificaciones alternativas a la misma (ver fig 3).

Score = 30.8 bits (68), Expect = 3e-06, Method: Compositional matrix adjust.

Identities = 19/39 (49%), Positives = 22/39 (56%), Gaps = 15/39 (38%)

```
Query 24 KSSQSVLYSSNNKNYLWVYQQKPGQPPKTLIYWASTRES 62
        KSSQS+LY+S+ KNYL WASTRES
Sbjct 1 KSSQSLLYTSSQKNYLA-----WASTRES 24
```

Fig 3. Alineamiento de la región variable de cadena ligera de la SEQ N° 92 de D2 (query) con las secuencias N° 1-2 de la solicitud (subject).

Teniendo en cuenta la definición del anticuerpo dada en la reivindicación 38, la materia divulgada en D2 contiene todas las características esenciales de la misma y afecta su novedad. De esta manera, la materia reclamada en la reivindicación 38 incumple el artículo 16 de la D486.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La solicitud reclama un anticuerpo anti-c-met que comprende:

- a) por lo menos una secuencia HVR seleccionada entre el grupo conformado por:
 - i) HVR-L1 que comprende la secuencia A1-A7, donde A1-A7 es KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID N° 1)
 - ii) HVR-L2 que comprende la secuencia B1-B7, donde B1-B7 es WASTRES (SEQ ID N°2)
 - iii) HVR-L3 que comprende la secuencia C1-C9, donde C1-C9 es QQYYAYPWT (SEQ ID N°3)
 - iv) HVR-H1 que comprende la secuencia D1-D10, donde D1-D10 es GYTFTSYWLH (SEQ ID N°4)
 - v) HVR-H2 que comprende la secuencia E1-E18, donde E1-E18 es GMIDPSNSDTRFNPNFKD (SEQ ID N°5)
 - vi) HVR-H3 que comprende la secuencia F1-F11, donde F1-F11 es XYGSYVSPLDY (SEQ ID N°6) y X no es R; y

b) por lo menos una variante HVR, donde la variante HVR comprende la modificación de por lo menos un residuo de la secuencia representada en SEQ ID N° 1,2,3,4,5 o 6.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
anticuerpo anti-c-met	Anticuerpo con unión al receptor del factor de crecimiento de hepatocito
por lo menos una secuencia HVR seleccionada entre el grupo conformado por SEQ N° 1-6	Secuencias regiones variables cadena ligera y pesada que contienen secuencias idénticas a las SEQ 1-6
por lo menos una variante HVR que comprende la modificación de por lo menos un residuo	Variante HVR-H3 con X siendo T

El documento WO 96/38557 (D1) divulga antagonistas al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, entre los cuales están anticuerpos que se unen al receptor c-Met (reivindicaciones). Este anticuerpo inhibe la unión del HGF al receptor c-Met. Este documento también divulga la forma quimérica del anticuerpo, el hibridoma que lo produce, el ácido nucleico que lo codifica y el vector que lo expresa.

La estructura del anticuerpo de D1 esta conformada por las región variable de cadena ligera (SEQ N°1) y la región variable de cadena pesada (SEQ N°2). Las cuales son idénticas a las seis regiones HVR reclamadas en la solicitud e incluyen una modificación o variante en la región HVR-H3 (ver fig 1 y 2).

Score = 41.6 bits (96), Expect = 2e-09, Method: Compositional matrix adjust.
Identities = 33/80 (41%), Positives = 33/80 (41%), Gaps = 47/80 (59%)

```
Query 24 KSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVDRFTGSGSGTDFLTITS 83
          KSSQSLLYTSSQKNYLA WASTRES
Sbjct 1 KSSQSLLYTSSQKNYLA-----WASTRES----- 24

Query 84 VKADDLAVYYCQYYAYPWT 103
          QYYAYPWT
Sbjct 25 -----QYYAYPWT 33
```

Fig 1. Alineamiento de la región variable de cadena ligera de la SEQ N° 1 de WO 96/38557 (query) con las secuencias N° 1-3 de la solicitud (subject).

La modificación de la región HVR-H3 corresponde a la sustitución de Xaa en la posición F1 por una T en la SEQ N°2.

La diferencia entre la materia reclamada en la solicitud y D1 es que este último no incluye una modificación de por lo menos un aminoácido en las regiones HVR, adicional a la modificación ya prevista en la posición F1 de la región HVR-H3.

Score = 59.3 bits (142), Expect = 9e-15, Method: Compositional matrix adjust.
Identities = 38/83 (46%), Positives = 38/83 (46%), Gaps = 44/83 (53%)

```
Query 26 GYTFTSYWLHWVKORPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFKDKATLNVDRSSNTAYMLLSS 85
          GYTFTSYWLH GMIDPSNSDTRFNPNFKD
Sbjct 1 GYTFTSYWLH-----GMIDPSNSDTRFNPNFKD--- 28

Query 86 LTSADSAVYYCATYGSYVSPLDY 108
          YGSYVSPLDY
Sbjct 29 -----YGSYVSPLDY 39
```

Fig 2. Alineamiento de la región variable de cadena pesada de la SEQ N° 2 de WO 96/38557 (query) con las secuencias N° 4-6 de la solicitud (subject).

El efecto que produce tal diferencia no es evidente, puesto que las modificaciones planteadas en la solicitud son indeterminadas.

Sin embargo, la modificación de un solo aminoácido en las regiones denominadas HVR, resulta previsible más aún cuando dichas modificaciones contemplan sustituciones conservativas del aminoácido. Por tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia a partir del anticuerpo divulgado en D1 lograría realizar el anticuerpo de la solicitud con dichas variantes o modificaciones y prever que los mismos tendrían actividad anti-c-Met.

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.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 96/38557	1-54	Nivel inventivo
D2	WO 2004/016769	38	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.

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.


JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

18 JUL 2012

Elaboró: N. Lamprea *NLB*
Revisó: Consuelo Leguizamón *CL*