

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 12-151313- -10	FECHA: 2014-10-29 08:57:44		
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I		
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9		
ACT: 519 PRESENTACION			

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 12-151313- -10
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 13636
 Folios: 9

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/EP2011/053090				
Fecha de Presentación Internacional	02/03/2011				

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 12-151313-00000-0000	04/Septiembre/2012
Reivindicaciones:	Radicado No 12-151313-00000-0000	04/Septiembre/2012
	Radicado No 12-151313-00005-0000	05/Febrero/2013
	Radicado No 12-151313-00009-0000	21/Octubre/2013
Secuencias:	Radicado No 12-151313-00000-0000	04/Septiembre/2012
Dibujos:	Radicado No 12-151313-00000-0000	04/Septiembre/2012
Oposiciones:	Radicado No 12-151313-00006-0000	Lafrancol 4/Abril/2013
Respuesta del solicitante:	Radicado No 12-151313-00009-0000	21/Octubre/2013
Prioridad:	EP101553394	03/Marzo/2010

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 estudiarán las reivindicaciones desde la 1 hasta la 11 (Radicado No 12-151313-00009-0000)

Título de la solicitud: "Polipéptidos de unión a A-beta biratónicos".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de aumentar la afinidad y especificidad de unión a A-beta.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona dominios de anticuerpos VHH de unión a A-beta.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/395 // C07K 16/18 // C07K 16/46

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- El objeto de la presente solicitud se refiere a anticuerpos biespecíficos multivalentes de VHH pero las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 mencionan un polipéptido definido por sus CDRs, se sugiere reemplazar el término "polipéptido" por el término "anticuerpo" con el fin de dar claridad a la materia reivindicada; de igual manera se sugiere definir el tipo de anticuerpo e indicar en la reivindicación 1 la estructura completa contenida en el anticuerpo biespecífico multivalente, indicando la secuencia de la cadena variable para cada dominio, la secuencia enlazante y especificar el número que las contiene SEQ ID NO.
- 2- La reivindicación 3 define grupos de unión que se conjugan al polipéptido a partir de un resultado a alcanzar, específicamente cuando hace referencia a que el grupo prolonga la semivida, de unión a la transferrina, de unión a la albúmina, péptido de unión a albúmina y no permite tener certeza de cuál es el grupo enlazante causante del efecto técnico al que hace alusión la solicitante.
- 3- La reivindicación 6 define un ácido nucleico por encontrarse en forma aislada y por codificar para un polipéptido, lo cual no permite tener certeza ni de su

estructura ni de si corresponde a un aislamiento. Se sugiere definirlo indicando la secuencia nucleótida recombinante que contiene e indicar el número de la misma SEQ ID NO.

- 4- La reivindicación 7 define un vector a partir de un ácido nucleico que contiene pero no permite tener la certeza del tipo de vector ni de la secuencia recombinante del ácido nucleico que contiene. Se sugiere definirlo indicando el tipo de vector y la secuencia nucleótida que contiene.
- 5- La reivindicación 8 define una célula huésped a partir de un resultado a alcanzar, específicamente cuando se refiere a que es capaz de expresar un polipéptido, lo cual no corresponde a una característica técnica que me permita tener certeza de la célula hospedante. Se sugiere encabezar la reivindicación como línea celular y especificar el tipo de célula a la que se refiere.
- 6- La definición de la composición farmacéutica de la reivindicación 9 debe estar definida indicando cada uno de sus ingredientes y de las proporciones de los mismos.
- 7- La reivindicación 10 hace referencia a un método pero este no contiene información sobre cómo llevar a cabo cada etapa para producir el polipéptido. Se sugiere definir el proceso en términos de una secuencia lógica de etapas, reactivos, medios y condiciones fisicoquímicas.
- 8- La composición farmacéutica de la reivindicación 11 no tiene sustento en el capítulo descriptivo, porque no se encuentra una divulgación experimental para una composición que comprenda los agentes terapéuticos adicionales reivindicados.

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol

Dice la opositora que que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a polipéptidos de unión a A-beta biparatópicos que comprenden al menos dos dominios variables de inmunoglobulina que se unen a diferentes epítopes de A-beta, los cuales pueden ser incluidos en métodos de tratamiento de enfermedades tales como Alzheimer, afirma la opositora que son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica y que no existe novedad y tampoco nivel inventivo. La opositora manifiesta que la solicitud también pretende reivindicar métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. La opositora se refiere a los documentos D1: WO 2009/149185, publicado el 10 de diciembre de 2009 y D2: WO 2006/040153, publicado el 20 de abril de 2006 como documentos del estado de la técnica, argumentando que D1 describe una cadena de polipéptidos que comprende un primer dominio variable de cadena pesada VD1 y un segundo dominio variable de cadena pesada VD2 covalentemente unido a un enlazante X1 donde el polipéptido tiene dos sitios de unión al antígeno para A- beta, que VD1 es un dominio variable de cadena pesada obtenido de un primer anticuerpo parental y VD2 es un dominio variable de cadena pesada obtenido de un segundo anticuerpo parental (Pág. 14, líneas 19-23) y que los anticuerpos parentales se unen a dos diferentes epítopes en el mismo

antígeno (Pág. 17, líneas 17-18) y que por lo tanto la materia de las reivindicaciones principales de la presente solicitud no cumplen con el requisito de novedad.

Respuestas del Solicitante

La solicitante presenta un capítulo reivindicatorio modificado, argumentando que el efecto de la presente solicitud está determinado por las regiones CDR y no por las regiones enlazadoras. Dice la solicitante que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene materia completamente patentable ya que no contiene reivindicaciones de uso ni de método de tratamiento. Respecto a los documentos citados por la opositora, la solicitante argumenta que ni D1 ni D2 divulgan explícitamente péptidos de unión a A-beta con las secuencias específicas para cada uno de los CDRs de la nueva reivindicación 1 y que no resulta suficiente establecer que existe un estado del arte que describa generalidades respecto a los péptidos utilizados como anti A-beta para desvirtuar la novedad de la presente solicitud. Dice la solicitante que en lo que respecta al nivel inventivo las características estructurales de los péptidos reclamados de los péptidos reclamados es inesperada y que también lo es el efecto técnico logrado por los mismos en comparación con D1 y D2.

Respuesta del Examinador Técnico

El documento WO2006040153 presentado en la oposición desvirtúa la novedad y el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; porque divulga las características técnicas esenciales de la materia reclamada en la presente solicitud que comprende nanoanticuerpos biespecíficos bivalentes de unión a A-beta, el documento enseña el método para elaborar constructos de dichos nanoanticuerpos, los enlazadores y sitios diana para pegarlos y también divulga las etapas del método para producir los nanoanticuerpos (Ej. 4. Tabla 8, reiv. 15) por lo cual se considerará dentro del examen de patentabilidad. En cuanto al documento WO 2009149185 se aclara que no se incluirá dentro del examen de patentabilidad porque no contiene cada una de las características técnicas esenciales de la materia reclamada en la presente solicitud.

6. 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: marzo 03 de 2010 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2006040153	"Nanobodies against amyloid-beta and polypeptides comprising the same for the treatment of degenerative neural diseases such as alzheimer's disease"	20/Abril/2006

D2	The Journal of Biological Chemistry. (Aline Desmyter.Vol 276 No 28 Pág. 26285-26290)	"Antigen Specificity and High Affinity Binding Provided by One Single Loop of a camel Single-Domain Antybody."	7/Mayo/2001
----	--	--	-------------

El documento D1¹ divulga un anticuerpo biespecífico multivalente de unión a A-beta y albúmina sérica de ratón pegilado que comprende: secuencia SEQ ID NO 117-183 (Ej. 4. Tabla 8, reiv. 15)

El documento D2² divulga anticuerpos VHH que comprenden dominios variables con afinidad de unión por el antígeno (Pág. 26285-26290)

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 10 consiste en *"Un método para producir un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5..."*

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

Características esenciales	D1
Método para producir un polipéptido biespecífico multivalente pegilado que comprende:	Método para producir un polipéptido biespecífico multivalente que comprende: (Pág. 129, líneas 3-10)
a) Cultivar una célula huésped.	a) Cultivar una célula huésped (Pág. 129, líneas 3-10)
b) Recuperar el péptido	b) Recuperar el polipéptido del medio (Pág. 129, líneas 3-10)
c) Purificar el péptido.	d) Purificar y opcionalmente pegilar el polipéptido (Pág. 129, líneas 3-10)

Las características esenciales del método de la reivindicación 10 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un método para obtener polipéptidos biespecíficos multivalentes que comprende las etapas de: (a) cultivar una célula huésped (b) Recuperar el polipéptido del medio (c) Purificar y opcionalmente pegilar el polipéptido (Pág. 129, líneas 3-10).

11 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060420&CC=WO&NR=2006040153A2&KC=A2)
DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060420&CC=WO&NR=2006040153A2&KC=A2
22 <http://www.jbc.org/content/276/28/26285.full.pdf+html>

En consecuencia, la reivindicación 10 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un polipéptido que comprende un primer dominio variable individual de inmunoglobulina y un segundo dominio...”*

La reivindicación 2 consiste en *“Un polipéptido que comprende un primer dominio variable...”*

La reivindicación 4 consiste en *“un polipéptido seleccionado del grupo de...”*

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

Características esenciales	D1	D2
Polipéptido que comprende:	Nanoanticuerpos VHH de unión a A-beta que comprende (Pág.17 líneas. 10-13):	Anticuerpos VHH que comprenden: (Pág. 26285)
Un primer dominio variable individual de secuencia: CDR1 SEQ ID NO 14, CDR2 SEQ ID NO 15, CDR3 SEQ ID NO 16.	Regiones determinantes de complementariedad (Pág.17 líneas. 10-13)	Dominios variables (Pág. 26285)
Un segundo dominio variable individual de secuencia: CDR1 SEQ ID NO 17, CDR2 SEQ ID NO 18, CDR3 SEQ ID NO 19.		

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga nanoanticuerpos VHH de unión a A-beta que comprende regiones determinantes de complementariedad (Pág.17 líneas. 10-13). El documento también divulga vectores de expresión) y células huésped (Pág. 136 líneas. 10-13).

El documento D2 divulga anticuerpos VHH que comprende dominios variables (Pág. 26285)

La diferencia consiste en que la solicitud divulga las secuencias CDR (1) SEQ ID NO 14, CDR (1) 2 SEQ ID NO 15, CDR (1) 3 SEQ ID NO 16 y CDR (2)1 SEQ ID NO 17, CDR (2) 2 SEQ ID NO 18, CDR (2) 3 SEQ ID NO 19 para los dominios variables VD1 y VD2.

El efecto que logra el incluir CDRs con secuencias CDR (1) SEQ ID NO 14, CDR (1) 2 SEQ ID NO 15, CDR (1) 3 SEQ ID NO 16 y CDR (2)1 SEQ ID NO 17, CDR (2) 2 SEQ ID NO 18, CDR (2) 3 SEQ ID NO 19, es la unión a A-beta.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo proveer anticuerpos que comprendan un primer y segundo dominio variable con estructura alternativa.

Sin embargo, anticuerpos VHH que comprenden dominios variables con afinidad de unión por el antígeno, ya están divulgados en el documento D2 que se refiere a que la alta variabilidad en la longitud y secuencias de los fragmentos de estos anticuerpos permiten el reconocimiento de una variedad de epítopes localizados no solamente en la superficie de una proteína sino también penetra en ellas (Pág. 26285-26290). El documento también enseña los sitios susceptibles a las sustituciones aminoácidas en los dominios variables (Pág. 26285-26290)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las modificaciones estructurales de los anticuerpos VHH del documento D2 en el anticuerpo anti A-beta divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 3, 6-8 no mencionan características técnicas adicionales por lo cual tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 5 consiste en *“Un polipéptido PEGilado que comprende una secuencia seleccionada del grupo de secuencias que consiste en SEQ ID NO 40...”*

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

Características esenciales	D1
Polipéptido PEGilado que comprende:	Anticuerpo biespecífico multivalente de unión a A-beta y albúmina sérica de ratón PEGilado que comprende: (Ej. 4. Tabla 8, reiv. 15)
Secuencia seleccionada de SEQ ID NO 40, SEQ ID NO 41, SEQ ID NO 142, SEQ ID NO 143 en donde un residuo de cisteína lleva el grupo PEG.	Secuencia SEQ ID NO 117-183 (Ej. 4. Tabla 8, reiv. 15)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo biespecífico multivalente de unión a A- beta y albúmina sérica de ratón pegilado que comprende: secuencia SEQ ID NO 117-183 (Ej. 4. Tabla 8, reiv. 15). El documento también divulga una composición farmacéutica que comprende polipéptidos de unión a A- beta, y un vehículo farmacéuticamente aceptable (reiv 18, 19).

La diferencia consiste en que la solicitud divulga las secuencias SEQ ID NO 40,

SEQ ID NO 41, SEQ ID NO 142, SEQ ID NO 143.

No hay divulgación de resultados que sustenten la semivida prolongada para el polipéptido reclamado por lo cual no se puede establecer un efecto técnico inesperado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo proveer polipéptidos pegilados alternativos.

Sin embargo, anticuerpos VHH biespecíficos multivalentes pegilados con incremento de vida media, ya están divulgados en el documento D3 que se refiere al uso de enlazadores para constructos de polipéptidos multiespecíficos multivalentes, que generalmente se utilizan enlazadores con secuencias de entre 1 a 50 aminoácidos, por ejemplo secuencias que incluyen Glicina y Serina (GlyXSerX) y que el sitio específico de pegilación es en un residuo de cisteína (Pág. 126-127).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría enlazadores y sitios de pegilación del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 5 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 9, 11 no mencionan características técnicas adicionales por lo cual tampoco tienen nivel inventivo.

Conclusión:

La reivindicación 5 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006040153	10	Novedad
D1	WO2006040153	1-9, 11	Nivel inventivo
D2	The Journal of Biological Chemistry. (Aline Desmyter.Vol 276 No 28 Pág. 26285-26290)	1-4, 6-8	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 2014-11-04

Elaboró: Edna Milena Bautista Rodriguez
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon