

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-4943- -16	FECHA: 2014-10-10 14:58:55
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 14
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 13-4943- -16
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 13190
Folios: 14

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/IB2011/053092				
Fecha de Presentación Internacional	11/07/2011				

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:	Rad. No. 13-004943-00000-0000	11/enero/2013
Reivindicaciones:	Rad. No. 13-004943-00000-0000	11/enero/2013
	Rad. No. 13-004943-00004-0000	13/marzo/2013
	Rad. No. 13-004943-00013-0000	13/mayo/2014
Oposiciones	Rad. No. 13-004943-00005-0000	12/agosto/2013 Tecnoquímicas
	Rad. No. 13-004943-00006-0000	13/agosto/2013 Lafrancol
Sustentación de oposición	Rad. No. 13-004943-00008-0000	11/noviembre/2013 Tecnoquímicas
Respuesta del solicitante	Rad. No. 13-004943-00013-0000	13/mayo/2014
	Rad. No. 13-004943-00014-0000	13/mayo/2014
Prioridad:	US 61/363.507	12/julio/2010

1.1 . 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.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 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 solo se estudiara las reivindicaciones 1 a 38 del capítulo reivindicatorio radicado bajo N° 13-004943-00013-0000.

Título de la solicitud: “Conjugados multifuncionales de anticuerpos Anti-IGF1R, derivados de los mismos y composiciones que los contienen” (Radicado 13-145004-00003-0000)

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar estrategias de terapia de combinación mediante agentes terapéuticos bifuncionales.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un conjugado de anticuerpo multifuncional (MAC) que comprende:

- (i) un anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CLK) que comprende K188 de acuerdo con la numeración de Kabat;
- (ii) un engarce que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo que está conectado covalentemente al anticuerpo a través de la cadena lateral de K188, Y es una cadena de conexión biológicamente compatible lineal o ramificada y X es un grupo conectado covalentemente a al menos un Resto Efecto, y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 47/48, A61P 35/00 y C07K 16/28.

3. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara ni concisa, porque presentan una estructura anular hipervariable del tipo A-B-C-D en lugar de una estructura central definida, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere modificar la reivindicación 1 identificando una estructura central. Se le aclara a la solicitante que para definir la estructura de los conjugados de un anticuerpo como los que hace referencia el capítulo descriptivo de su solicitud la porción de anticuerpo presente en el conjugado deberá ser caracterizada por la secuencia total de aminoácidos del anticuerpo definiendo las 6 secuencias cortas de aminoácidos de las cadenas ligera y pesada que se encuentra en los dominios variables de proteínas con función de receptor de antígenos que complementan al antígeno (CDRs), asimismo en caso de que el grupo efecto sea de origen peptídico este deberá ser caracterizado de manera análoga por la secuencia aminoácida cadena, indicando el número de la misma (SEQ ID N°).

La reivindicación 1 no es concisa porque la utilización de la expresiones “un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo”, “un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z” y “un grupo efector” refiriéndose a una parte de la estructura del conjugado no son limitativas y son imprecisas, lo que genera la posibilidad de un sinnúmero de posibles entidades químicas resultantes y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Por lo que se hace indispensable que el solicitante indique la estructura química de las porciones del conjugado que cumplen con la condiciones de “un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo”, “un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z” y “un grupo efector”.

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión utilizada “en donde el MAC es preparado por la unión covalente del Resto Efecto a un enlazador que termina en un éster activado con un grupo saliente Z” es confusa, hace referencia al procedimiento de elaboración del anticuerpo multifuncional y no corresponde una característica técnica esencial de un producto tipo composición puesto que las características técnicas esenciales de una composición corresponden exclusivamente a los componentes que la conforman y las proporciones en las que se encuentran, por lo que se requiere al solicitante para excluir esta expresión de las reivindicaciones de composición presentes en el capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 6 a 9 11, 12, 14 a 19 y 29 a 32 no son admisibles porque una reivindicación se debe definir la materia a proteger por sus características técnicas esenciales y el uso de expresiones como “en el que el Resto Efecto está conjugado con el MAC solamente en $K^{188}\text{-CL}_K$ ”, “en el que el Resto Efecto está conjugado con el MAC en $K^{188}\text{-CL}_K$ en al menos una cadena ligera, y al menos otra localización en el anticuerpo”, “el Resto Efecto está conjugado con $K^{188}\text{-CL}_K$ en una cadena ligera solamente”, “en el que la longitud global del engarce no supera los 200 átomos”, “en el que la longitud global del engarce no supera los 60 átomos”, “en la que al menos aproximadamente el 50% del Resto Efecto en la composición o muestra está conjugado”, “en la que al menos aproximadamente el 80% del Resto Efecto en la composición o muestra está conjugado”, “al menos aproximadamente el 70% de las moléculas de cadena pesada no están conjugadas con el Resto Efecto”, “en la que el número promedio de conjugaciones por anticuerpo está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5” y “en la que el número promedio de conjugaciones por anticuerpo está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5 empleadas para definir la invención son resultados a alcanzar y no características técnicas de la invención, se requiere al solicitante excluir del capítulo reivindicatorio estas expresiones.

La reivindicación 10 no se encuentra completamente sustentada porque la definición del “grupo efector” genera un gran número de posibles combinaciones que no se encuentran sustentadas.

La reivindicación 11 no se encuentra completamente sustentada porque la definición del “anticuerpo” genera un gran número de posibles combinaciones que no se encuentran sustentadas.

La reivindicación 29 no tiene sustento en el capítulo descriptivo puesto que allí no se ejemplifican composiciones que presente un segundo agente terapéutico. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados

Grupo inventivo	Características esenciales del grupo inventivo	Realizaciones preferidas
1	Un anticuerpo multifuncional (MAC) en donde el anticuerpo o fragmento de este tiene una secuencia de identificación h38C2 IgG1 o h38C2 IgG2 (aldolasa catalítico)	Ejemplo 20
2	Un anticuerpo multifuncional (MAC) en donde el anticuerpo o fragmento de este tiene una secuencia de identificación 2.12.1 fx.	Ejemplo 10
3	Un anticuerpo multifuncional (MAC) en donde el anticuerpo o fragmento de este tiene una secuencia de identificación 2.13.1 IGF1r	Ejemplo 20
4	Un anticuerpo multifuncional(MAC) en donde el anticuerpo o fragmento en donde el anticuerpo es Cetuximab	No refiere
5	Un anticuerpo multifuncional(MAC) en donde el anticuerpo o fragmento en donde el anticuerpo es Rituximab	No refiere
6	Un anticuerpo multifuncional(MAC) en donde el anticuerpo o fragmento en donde el anticuerpo es Omalizumab	No refiere
7	Un anticuerpo multifuncional(MAC) en donde el anticuerpo o fragmento en donde el anticuerpo es Adalimumab	No refiere
8	Un anticuerpo multifuncional(MAC) en donde el anticuerpo o fragmento en donde el anticuerpo es Infliximab	No refiere
9	Un anticuerpo multifuncional(MAC) en donde el anticuerpo o fragmento en donde el anticuerpo es Palivizumab	No refiere
10	Un anticuerpo multifuncional(MAC) en donde el anticuerpo o fragmento en donde el anticuerpo es Natalizumab	No refiere
11	Un anticuerpo multifuncional(MAC) en donde el anticuerpo o fragmento en donde el anticuerpo es Ranibizumab	No refiere

La evaluación de la unidad de invención para esta solicitud fue efectuada a través del método problema-solución en forma a posteriori y se presenta en el examen de patentabilidad efectuado los tres primeros grupos inventivos, encontrándose que los documentos D1 y D2 anticipan el concepto común inventivo de la solicitud. Adicionalmente, se reitera que la solicitud presenta una estructura anular hipervariable del tipo A-B-C-D en lugar de una estructura central química definida. En consecuencia, la solicitud no cumple el requisito del Artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Este despacho sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol.

En primer lugar la opositora señala que las reivindicaciones incumplen los requisitos de Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial.

La opositora manifiesta que “(...) las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a un conjugado de anticuerpo multifuncional (MAC) que comprende un anticuerpo o porción de unión de antígeno del mismo con al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CLk) y adicionalmente un engarce de fórmula X-Y-Z en la que Z es un grupo que está conectado covalentemente al anticuerpo a través de la cadena lateral de k^{188} , Y es una cadena de conexión biológicamente compatible o ramificada y X es un grupo conectado covalentemente a al menos un resto efector” son prácticas y eventos

totalmente conocidos en la industria farmacéutica, por lo que manifiesta que carecen de los requisitos de novedad y nivel inventivo. Igualmente, indica que la solicitud pretende obtener patente de composiciones farmacéuticas que involucran agentes terapéuticos como Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Cetuximab, entre otros, señalando que no puede la solicitante pretender beneficios patentarios sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico manifestando que en documentos como “The Index Merck” se evidencia que el principio activo Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Cetuximab, se encuentra bajo conocimiento público desde un tiempo considerable y señala como los principios activos Adalimumab posee beneficios patentarios basado en los documentos WO 9729131 y US 6090382, el Infliximab bajo la publicación internacional N° WO9216553, el Rituximab presenta beneficios patentarios provenientes de los documentos WO 9411026 y US 5736137 y el Cetuximab bajo la publicación internacional de patente WO 9640210.

Adicional a ello la opositora afirma que la solicitud pretende reivindicar combinaciones, las cuales no se consideran invenciones porque “la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidas y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios.

A continuación la opositora manifiesta que la solicitud carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, si se tiene cuenta la materia revelada en documentos como: WO 2008/056346, WO 2009/136352 y el artículo “Angiopoietin-2 antagonistic CovX-Body™ inhibits tumor growth and reduces microvessel density”

La sociedad opositora afirma que “(...) el estado de la técnica citado **sic** hace preveer que la solicitud no muestra la obtención funcional de los MAC que comprendan cualquiera de los restos efectores definidos y ligados al CLK-K198 del anticuerpo, usando alguno de los enlazantes generalmente definidos, por lo cual el problema técnico no se considera que haya sido resuelto por el ámbito de las reivindicaciones. Por lo tanto, no existe evidencia de lo divulgado por las reivindicaciones y no hay forma que un técnico medio versado en la materia reproduzca el objeto reclamado”.

La sociedad opositora sobre el documento WO 2008/056346 afirma que este describe conjugados designados como Ang2-h38c2 que comprenden anticuerpos de secuencia SEQ ID NO: 27 unidos a un engarce vía k11f que comprende un anillo de azetodinona que se abre a beta alanina y establece un enlace covalente con k93 (según numeración de Kabat) en la cadena pesada del anticuerpo humanizado antialdolasa (h38c2), sobre el particular concluye que “(...) ya que las diferencias concernientes a la unión en las posiciones seleccionadas no presentan suficiencia en la descripción, no existen razones para pensar que el cambio en los aminoácidos seleccionados de unión presente un efecto técnico diferente o sorprendente sobre aquellos anticuerpos del estado de la técnica citados”, por lo que concluye que la materia no cumple con el requisito de nivel inventivo

El opositor solicita tener como prueba los siguientes documentos:

Documento	Título	Fecha de publicación*
Fifteenth Edición 2013 Páginas 27, 358 ,924 y1533	Index Merck "An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.	2013

Argumentaciones de Tecnoquímicas.

La sociedad opositora afirma que la solicitud carece de claridad, concisión y suficiencia de la descripción, dado que reclama un conjugado mediante fórmulas hipotéticas y teóricas que no se encuentran definidas técnicamente mediante su estructura química o biológica, sino por características funcionales o descriptivas que impide reproducir lo reclamado.

La Opositora afirma que la numeración de Kabat utilizada por la solicitante es imprecisa y variable. Asimismo que el fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL) puede; ser seleccionado dentro de cualquier fragmento, secuencia o péptido, ya que solo se señala el origen del péptido. A continuación la opositora manifiesta que el engarce de fórmula X-Y-Z no se encuentra definido técnicamente, sino que caracteriza el conjugado mediante partes funcionales que no permiten definir el alcance de la invención.

La opositora señala que aunque las reivindicaciones dependientes hacen referencia a secuencias específicas, dichas secuencias varían en estructura, longitud y actividad, por lo que la presente invención no se trata de un único concepto inventivo, sino de varios conjugados independientes, que no pueden ser reconocidos como una única invención.

Por otra parte la opositora sostiene que la solicitud incumple el requisito de unidad de invención, en especial en las reivindicaciones 4, 5 y sus dependientes ya que indican secuencias diferentes que comprenden los restos 62-103 de la región CL_K, lo cual no es claro y no define un único segmento, por lo tanto, no es la misma proteína en cada caso.

A continuación la opositora señala que las reivindicaciones 32 a 50 carecen de claridad y concisión, ya que los intervalos y porcentajes aproximados no corresponden a características técnicas de una composición. Adicional a ello la opositora argumenta que reivindicación 51 reclama un proceso en términos imprecisos.

La opositora señala que en las reivindicaciones 78 a 80 se reclama métodos de tratamiento que corresponde a materia no patentable.

Con respecto a los requisito de Novedad y Nivel Inventivo la opositora manifiesta que “ (...) la publicación internacional WO 2008/056346 A2, describe tal como lo hace la solicitud en estudio, un conjugado de anticuerpo denominado Ang2-h38c2 que comprende la proteína de secuencia SEQ ID NO: 27 ligada vía K11 a una región de engarce que comprende un anillo azetidina que se abre a la beta alanina y establece el enlace covalente entre k⁹³ (Lys^{H93} Kabat) de la cadena pesada de el anticuerpo humanizado antialdolasa (h38c2)”, por lo que concluye que las características esenciales de la solicitud están contempladas por el documento y que la única diferencia es la posición del aminoácido Lisina.

En cuanto a la publicación internacional WO 2009/136352 la opositora manifiesta que ésta describe conjugados que comprenden proteínas de anticuerpos de

secuencia SEQ ID NO: 27 ligados vía K11 a una región de engarce que se conecta con el péptido de unión a VEGF y al K93, según la denominación de Kabat en la cadena pesada del anticuerpo humanizado (h38c2), por lo que concluye nuevamente que las características esenciales de la solicitud están contempladas por el documento.

Adicional a ello la opositora indica que existen otros documentos que solucionan el problema técnico de la solicitud de la misma manera, dentro de los que se encuentra el artículo "*Safety, Pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor, in adult patients with advanced solid tumors*" y sostiene que este divulga un conjugado denominado AMG 386 que se encontró que puede prevenir la unión de Ang 1 y Ang2 a Tie2 y reduce el crecimiento de tumor y proliferación celular. La opositora argumenta que a pesar de que el documento no se define la secuencia de la que proviene esta numeración las enseñanzas muestran que los conjugados reclamados son obvios y sin efecto técnico sorprendente.

Respuestas de la Solicitante

Con respecto a la oposición presentada por la sociedad Tecnoquímicas la solicitante responde presentando un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 38 reivindicaciones e indica que se incluyó en la reivindicación 1 la estructura del enlazador que comprende la fórmula X-Y- Z.

Con respecto a las reivindicaciones 4 y 5 afirma que en ellas se incluyen las secuencias de la región CL kappa del anticuerpo del MAC comprendido en la composición.

En referencia con los intervalos y porcentajes aproximados de las reivindicaciones 32 a 50 afirma que dichos rangos se encuentran definidos por un límite superior y un límite inferior, por lo que en su concepto son claros y concisos.

Frente a la reivindicación de procedimiento la solicitante afirma que fue modificada incluyendo los pasos de unión para formar el conjugado de anticuerpo multifuncional por lo que considera que esta objeción se encuentra superada.

En relación con las antiguas reivindicaciones 78 a 80 la solicitante indica que fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Con respecto a los documentos citados por la sociedad opositora la solicitante afirma que el documento W02008/056346 divulga un anticuerpo (Ang2-h38c2) que comprende la secuencia SEQ ID NO: 27 unida por K11 a una región enlazador que comprende un anillo de azetidiona enlazada de forma covalente con K93 (Lys^{H93} Kabat) de la cadena pesada del anticuerpo e indica que D1 describe anticuerpos que comprenden un residuo de lisina en la posición Kabat 188, conjugación que no se encuentra contemplada en los conjugados de la presente invención.

En relación con el documento WO2009/136352 afirma que el documento divulga un compuesto de fórmula R-[VEGF-péptido]-R en donde [VEGF] péptido es un péptido que tiene una secuencia específica y sostiene que el documento describe un gran número de anticuerpos.

Frente a las enseñanzas del artículo ""Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor in adult patients with advanced solid tumors" la solicitante indica que el documento se refiere a la seguridad y la eficacia de una proteína de fusión péptido-Fc, pero no se divulgan

las características estructurales de dicha proteína de fusión y mucho menos un método para obtener dicha proteína.

Por lo que concluye que los documentos citados por la sociedad opositora no revelan una composición que comprenda un MAC preparado específicamente por una unión covalente del resto efector como lo reclama la solicitud y que ninguno de los documentos describe un método de conjugación de anticuerpos-carga útil, que explote un sitio nativo sobre anticuerpos de cadena kappa que tiene una reactividad más pronunciada con una cierta clase de esteres activos.

Asimismo señala que ninguno de los documentos sugiere un método para la conjugación de K¹⁸⁸ de anticuerpos de cadena ligera de Kappa en donde saliente incluye grupos tri-, tetra-o penta-fluorofenil

Por otra parte afirma que la solicitud describe “(...) *por primera vez un método de conjugación de anticuerpos-carga útil, que explota un sitio nativo en anticuerpos de cadena kappa que tiene una reactividad más pronunciada con una cierta clase de ésteres activos y que tiene ventajas como la minimización de las interferencias con Fe*”, lo que resulta útil para controlar el número de péptidos conjugados por anticuerpo y dirigir la conjugación para minimizar la interferencia de sitio de combinación o Fe y dominios de unión activos. Además la solicitante sostiene que la conjugación preferente del Resto Efector con el domino CLk, simplifica la creación de isotipos de MAC, permitiendo cambios de isotipos de los dominios CH del anticuerpo sin afectar los sitios de conjugación del Resto Efector con el anticuerpo.

Finalmente la solicitante afirma que en el ejemplo 30 se muestra los efectos inesperados de los conjugados de la presente invención puesto que tienen una mayor propensión para la derivatización de la cadena ligera.

Por su parte con respecto a los argumentos de la sociedad opositora Lafranco S.A.S la solicitante afirma que la opositora hizo un análisis errado de la presente invención cuando señala que agentes como adalimumab, infliximab, rituximab, cetuximab, no pueden ser susceptibles de beneficio de patente y que además se equivoca al señalar que un efecto sinérgico nuevo no puede ser considerado como inventivo.

Con respecto a los argumentos de la opositora según los cuales los documentos WO 2008/056346 y WO 2009/136352 afecta la patentabilidad de su solicitud la solicitante reitera la totalidad de los argumentos expuestos frente a estos documentos en su respuesta a la oposición presentada por la sociedad Tecnoquímicas S.A.

Ahora bien con respecto a las enseñanzas del artículo “Angiopoietin-2 antagonistic CovX-BodyTM inhibits tumor growth and reduces microvessel density” la solicitante afirma que el documento describe un anticuerpo CVX-37, producido por medio de la fusión de un péptido químicamente fusionado a un sitio específico de Fab de un anticuerpo especialmente diseñado. CVX-37 bloquea la interacción de Ang2 con Tie-2 pero no presenta efecto en la interacción de Ang1 con Tie-2 y que el documento no describe el procedimiento para la obtención de los conjugados de la solicitud.

Finalmente la solicitante se reitera en los demás argumentos desarrollados en su respuesta a la oposición presentada por la sociedad Tecnoquímicas S.A.

Respuesta del Examinador Técnico

En primer lugar sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con los argumentos de respuesta a la oposición de la sociedad Tecnoquímicas este Despacho manifiesta que este es aceptado puesto que no se considera una ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Con respecto a los argumentos de la sociedad opositora Tecnoquímicas S.A según los cuales la materia reclamada carece de claridad, concisión, falta de sustento y unidad de invención de este Despacho considera que le asiste parcialmente la razón a la sociedad opositora y en consecuencia este Despacho a formulado objeciones pertinentes a la claridad, concisión, sustento en la descripción y unidad de invención de la materia reclamada de conformidad con lo previsto en los Artículos 25, 28 y 30 de la Decisión 486 de 2000.

Con respecto a los documentos citados en el escrito de oposición de la sociedad Tecnoquímicas S.A, específicamente frente a documento WO2008/056346 (D1) este Despacho aclara que el documento revela una serie de anticuerpo para ser empleados en la elaboración conjugados de anticuerpos que son análogos a los divulgados en varias de las realizaciones preferidas de la solicitud. Específicamente el documento revela que estos anticuerpos comprenden entre otras características de la materia reclamada la totalidad de secuencia polipeptídica, incluso los residuos D¹⁵¹, K¹⁸⁸ y H¹⁸⁹, por lo este Despacho concluye que materia reclamada en la reivindicación 1 es una selección de la materia divulgada en el documento WO2008/056346 y en consecuencia el documento resulta relevante para la evaluación de patentabilidad de la materia ahora reclamada.

Ahora bien frente a las enseñanzas de la publicación internacional de patente WO2009/136352 este Despacho considera que el documento proporciona una información técnica análoga a la que provee el documento WO2008/056346, es decir es útil para afectar la patentabilidad de la materia ahora reclamada, sin embargo dado que el documento WO2008/056346 proporciona una mayor cantidad de información técnica sobre los enlazadores descritos por la solicitud este Despacho procederá a efectuar el examen de patentabilidad de la solicitud considerando únicamente las enseñanzas del documento WO2008/056346.

Con respecto al artículo citado en el escrito de oposición de la sociedad Tecnoquímicas S.A este Despacho considera que le asiste razón a la solicitante cuando afirma que el artículo "Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor in adult patients with advanced solid tumors" se refiere a la seguridad y la eficacia de una proteína de fusión péptido-Fc y que en el documento no se divulgan las características estructurales de la proteína de fusión o el método para obtenerla, por lo que este Despacho concluye que el documento no resulta relevante para la evaluación de la patentabilidad de la materia ahora reclamada.

Por otra parte frente al artículo citado por la sociedad opositora Lafrancol S.A, es decir el documento "Angiopoietin-2 antagonistic CovX-Body™ inhibits tumor growth and reduces microvessel density" y las distintas afirmaciones que realizan sobre el mismo la solicitante y la sociedad opositora este Despacho considera que le asiste razón a la solicitante que el documento revela un anticuerpo CVX-37, producido por medio de la fusión de un péptido fusionado a un sitio específico de

Fab de un anticuerpo y que este anticuerpo bloquea la interacción de Ang2 con Tie-2, sin embargo el documento no resulta para la evaluación de la actividad inventiva puesto que no revela las tres estructura que conforman el conjugado reclamado.

Este Despacho considera oportuno informar a la opositora Lafrancol S.A. sobre la existencia de la modalidad de “invención por combinación” la cual reúne elementos conocidos, pero son en sí una nueva solución técnica a un problema técnico, lo que hace que su afirmación sobre que “la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidas y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios” sea imprecisa. Este Despacho aclara a la sociedad opositora Lafrancol S.A que el documento “The Merck Index” ni las patentes citadas por el documento hacen referencia conjugados de anticuerpos o a su proceso de elaboración, es decir no divulgan las características técnicas esenciales de la materia reclamada, por lo que sus enseñanzas no resultan relevantes para la evaluación de patentabilidad de la materia reclamada.

5. 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: julio 12 de 2010 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	MX 2009005045 WO 2008056346	“Anti-angiogenic compounds”	15/mayo/2008
D2	WO 2008005469	“IGFBP2 BIOMARKER”	10/enero/2008

El documento D1^[1] conjugados conformados por un anticuerpo, un enlazador y un péptido efector de antagonista de los receptores de angiopoyetina (reivindicación 44).

El documento D2^[2] divulga conjugados anticuerpos anti-IGF1R que puede estar conjugados con un motivo químico, en donde el motivo químico puede ser un polímero, un radionúclido o un factor citotóxico (Pág. 39, líneas 3 a 14) en donde el anticuerpo preferido presenta una secuencia de cadena pesada, fragmento maduro o una región variable 2.12.1 fx (Pág. 27 líneas 27 a 42) y una secuencia de cadena ligera, fragmento maduro o una región variable 2.12.1 fx (Pág. 28 líneas 13 a 22).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

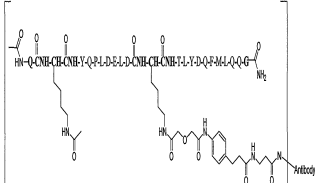
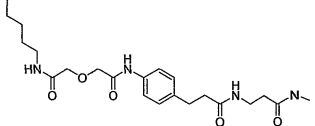
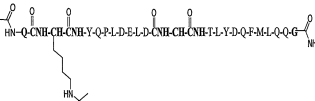
Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC)”

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

1: <http://www.google.com/patents/WO2008056346A2?cl=en>

2

Características esenciales	D1	D2
Una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC), el MAC comprende:	Una composición que comprende un conjugado de fórmula (reivindicación 44)  que comprende:	Una composición farmacéutica de un inhibidor IGF1R, en donde el inhibidor de IGF1R es un anticuerpo o un fragmento de este el cual puede estar conjugado con un motivo químico.
un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL _K) que comprende K ¹⁸⁸ y H ¹⁸⁹ de acuerdo con la numeración de Kabat;	Un anticuerpo IgG1h38c2 (reivindicación 23)	en donde el anticuerpo o el segmento de anticuerpo presenta una secuencia de cadena pesada SEQ ID NO.:33 (Pág. 27 líneas 27 a 42) MEFGLSWWFL VAIKGVQCQ VQLVESGGGL VKPGSSLRLS CAASGFTFSD YYMSWIRQAP GKLEWVSYI SSSGSTRDYA DSVKGRFTIS RDNAKNSLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDGV ETTFYYYYG MDVWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTWSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTPSSNF GTQYTCNVD HKPSNTKVDK TVERKCCVEC PPCPAPPVAG PSVFLPPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVVSILT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPFM LQSDGSEFLY SKLTVDKSRW QQGNVFCSSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK y una secuencia de cadena ligera SEQ ID NO.:35 (Pág. 28 líneas 13 a 22) DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRASQDIR RDLGWYQKPK GKAPKRLIYA ASRLQSGVPS RFGSGSGGTE FTLTISSLQP EDFATYCYLQ HNNYPRTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFFP SDEQLKSGTA SVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYERHR VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEK
un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de fórmula  , que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ε-amino de la cadena lateral de K ¹⁸⁸ (de acuerdo con la numeración de Kabat), Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible,	Un enlazador de fórmula 	No refiere
y X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector, y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo	y un grupo efector de fórmula  (reivindicaciones 20 y 44)	Un motivo químico que es un factor citotóxico seleccionado de grupo de toxina diftérica, La exotoxina A de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , entre otros. (Pág. 39, líneas 29 a 34)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada en la reivindicación 1 porque divulga conjugados conformados por un anticuerpo humanizado de aldolasa h38c2, un enlazador y un péptido efector de antagonista de los receptores de angiopoyetina (tabla 8)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los conjugados divulgados en el documento D1 es que la solicitud selecciona que el anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo se une por el aminoácido K¹⁸⁸ mientras que el documento D1 no refiere la posición de unión del enlazador con el anticuerpo.

El efecto que logra el seleccionar como posición de unión del enlazador con el anticuerpo el aminoácido K¹⁸⁸ es que el anticuerpo preserve la actividad efectora primaria.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener conjugados de péptido efector de antagonista de los receptores de angiopoyetina en donde el anticuerpo preserve la actividad efectora primaria.

Sin embargo, el documento D2 no revela que la conjugación del anticuerpo 2.12.1 fx con el enlazador disminuya la actividad efectora primaria del anticuerpo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a seleccionar de los anticuerpos multifunciones divulgados en el documento D1 aquellos conjugados que preserven la actividad biológica primaria del anticuerpo, es decir aquellos en los que el anticuerpo o fragmento de este en los que el proceso de conjugación no altere o afecte una o más de las regiones determinantes de complementariedad CDRs o sus regiones subyacentes y las región de cadena constante requerida para la actividad efectora primaria de la manera que lo sugiere el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 19 y 28 a 38 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2008056346	1 a 19 y 28 38	Nivel inventivo
D2	WO 2008005469	1 a 19 y 28 38	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 2014-10-14

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon