

FECHA: 2015-01-19 14:11:52

EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I

FOLIOS: 7

ACT: 519 PRESENTACION

2020

Bogotá, D.C.,

Aboqado(a)/Señor(a)

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Asunto:	Radicación:	13-44004- 7
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	411
	Folios:	7

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/US2011/048752				
Fecha de Presentación Internacional	23/08/2011				

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 13-044004-00000-0000	05/Marzo/2013
Reivindicaciones:	Radicado 13-044004-00000-0000	05/Marzo/2013
	Radicado 13-044004-00006-0000	19/Mayo/2014
Dibujos:	Radicado 13-044004-00000-0000	05/Marzo/2013
Secuencias:	Radicado 13-044004-00000-0000	05/Marzo/2013
Prioridad:	US 61 375 999	23/Agosto/2010
	US 61 380 827	08/Septiembre/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. Para la presente solicitud se estudió el capítulo reivindicatorio completo (Radicado 13-044004-00006-0000).

Título de la solicitud: “Anticuerpos aislados que enlazan OX40” (Modificado en Radicado 13-044004-00006-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos que regulen negativamente la generación de células Tr1. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo humano aislado, o una porción de enlace de antígeno del mismo, que enlaza al receptor OX40 humano y es efectivo como un tratamiento para el cáncer o tratamiento contra una enfermedad autoinmune.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, A61K 39/395, A61P 35/00, C12N 15/13.

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

El objeto de las reivindicación 11 no es patentable de acuerdo con el Art citado puesto que reclama una célula huésped que no está definida en términos de una ‘línea celular’ y tampoco se hace mención a que dicha célula sea aislada.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- La referencia a porciones de un anticuerpo no tiene sustento (reivindicación 9), puesto que corresponden a fragmentos para los cuales no se comprobó su actividad o efecto. Además, para que un anticuerpo sea funcional debe tener su estructura completa.
- Un ácido nucleico no debe reclamarse a partir del polipéptido que codifica (reivindicación 10). Se recuerda a la solicitante que la forma correcta de reclamar un ácido nucleico es a partir de su estructura completa, es decir, de su secuencia de nucleótidos, la cual debe estar indicada por el número de identificación (SEQ ID No.) relacionado en el listado de secuencias.
- El proceso para producir un anticuerpo descrito en las reivindicación 12 corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca producir un anticuerpo sin indicar las condiciones específicas en que debiera realizarse el cultivo, las características del medio que le permitieran a la célula producir la proteína de interés, ni los métodos para recuperar el anticuerpo a partir de las células cultivadas. Se sugiere caracterizar dicho proceso a partir de la secuencia lógica de etapas y por características y condiciones físicas, químicas y biológicas asociadas.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

Al realizar el alineamiento entre las secuencias de cadena variable pesada y las secuencias de cadena variable ligera reclamadas en las reivindicaciones se encontró que todas no guardan una estructura similar para la actividad común, como se presenta en la siguiente tabla:

Cadenas variables pesadas			
	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 17
SEQ ID NO: 4	86.07%	44.17%	48.33%
SEQ ID NO: 5		49.17%	54.17%
SEQ ID NO:16			85%
Cadenas variables ligeras			
	SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 10	84.11%	60.75%	62.62%
SEQ ID NO: 11		64.49%	66.36%
SEQ ID NO: 22			82.88%

Como se puede observar, las siguientes parejas de secuencias tienen un porcentaje de identidad superior al 80%:
 cadenas variables pesadas SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5
 cadenas variables pesadas SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 16
 cadenas variables ligeras SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11
 cadenas variables ligeras SEQ ID NO: 22 y SEQ ID NO: 23

Sin embargo, si se comparan dichas parejas de forma interespecífica se observan valores de identidad que oscilan entre 44% y 66%.

En ese orden de ideas, de acuerdo a los anticuerpos reclamados, existen dos grupos inventivos diferentes, puesto que no todos los anticuerpos realizados comparten una estructura similar para la actividad común:

Grupo inventivo 1: Anticuerpo anti-OX40 que comprende una cadena VH seleccionada de secuencia SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5, y una cadena VL seleccionada de secuencia SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 11.

Grupo inventivo 2: Anticuerpo anti-OX40 que comprende una cadena VH seleccionada de secuencia SEQ ID NO: 16 y SEQ ID NO: 17, y una cadena VL seleccionada de secuencia SEQ ID NO: 22 y SEQ ID NO: 23.

Debido a que los documentos D2 y D3 ya divulgaban secuencias de anticuerpos anti-Ox40 y que dichas secuencias tienen porcentajes de identidad de 68% y 73%, como se muestra en el análisis de nivel inventivo, también se puede demostrar a posteriori que no hay unidad de invención entre los dos grupos inventivos identificados puesto que, por ejemplo, resulta ser más similar la secuencia SEQ ID NO: 17 de la presente solicitud con la secuencia 7 del documento D3 (72%) que lo que resulta si se compara la misma secuencia 17 con la secuencia 4 de la presente solicitud, para la cual se obtuvo un porcentaje de identidad del 44%.

Se le sugiere al solicitante una o más divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

7. 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: 23 de agosto de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO 2007062245	“Human monoclonal antibody human cd134 (ox40) and methods of making and using same”	31/Mayo/2007
D3	US 20090214560	“Binding molecules to the human ox40 receptor”	27/Agosto/2009

El documento D2¹ divulga anticuerpos que se unen específicamente a OX40 (resumen).

El documento D3² enseña moléculas de unión al receptor humano OX40 (resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Un anticuerpo aislado el cual enlaza OX40...”.

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

Características esenciales	D2
Un anticuerpo aislado anti-OX40	Un anticuerpo anti-OX40 (resumen)
CDR1 de VH SEQ ID NO. 1	No menciona
CDR2 de VH SEQ ID NO. 2	
CDR3 de VH SEQ ID NO. 3	
CDR1 de VL SEQ ID NO. 7	
CDR2 de VL SEQ ID NO. 8	
CDR3 de VL SEQ ID NO. 9	

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos que reconocen un epítope en el dominio extracelular de OX40 (Párr.[0003]). Los anticuerpos incluyen anticuerpos humanos, quiméricos y humanizados (Párr. [0003]). El documento D2 también da a conocer ácidos nucleicos que los codifican (Párr. [0017]) y métodos para la producción de anticuerpos anti-OX40(Párr.[0029]).

La secuencia 8 del documento D2 tiene un porcentaje de identidad del 68% con la secuencia SEQ ID NO:10 de la presente solicitud, la cual corresponde a la cadena variable ligera del anticuerpo que comprende los CDRs reclamados en la reivindicación 1.

Sequence 8 from patent US 7960515
Sequence ID: [gb/AE121319.1](#) Length: 107 Number of Matches: 1
▶ See 1 more title(s)

Range 1: 1 to 107 GenPept Graphics				▼ Next Match	
Score	Expect	Method	Identities	Positives	
151 bits(381)	1e-50	Compositional matrix adjust.	73/107(68%)	87/107(81%)	
Query 1	DI	MTQS +S SV DRV+ITC+ASQ +S+ +AWYQQKP ++PK LIY+AS L +GVP	60		
Sbjct 1	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLA	WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPS	60		
Query 61	RFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQ	QHYSTPRTFGGGTKLEIK	107		
Sbjct 61	RF+GSGSGTDFT TISS+Q ED A YYCQ	+ S P TFGGGTK+EI	K		

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo de D2 consiste en la estructura de los anticuerpos puesto que difieren en algunos aminoácidos.

No existe un efecto sorprendente o inesperado que dicha diferencia le confiera al anticuerpo reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo divulgado en el documento D2 para conseguir anticuerpos que se unan a OX40, alternativos a los ya existentes”.

Sin embargo, debido a que el documento D2 ya divulgaba las secuencias de cadena pesada y cadena liviana de anticuerpos capaces de unirse a OX40 (Párr. [0055]), la persona del oficio normalmente versada en la materia, teniendo en cuenta los métodos

1 <http://patentscope.wipo.int/search/en/WO2007062245>
2 <http://www.google.com.ar/patents/US20090214560>

empleados en dicha anterioridad para la elaboración de anticuerpos y los epítopes divulgados, lograría la construcción de nuevos anticuerpos alternativos y prevería que tendrían función anti-OX40. Más aún cuando hace parte del conocimiento del conjunto que mutaciones aleatorias en los CDRs de un anticuerpo conocido pueden mejorar la afinidad y especificidad de unión a su antígeno³. Por lo tanto, la solución propuesta se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones 3, 5 a 7 y 9 a 12 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 2 consiste en “Un anticuerpo aislado el cual enlaza OX40...”.

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

Características esenciales	D3
Un anticuerpo aislado anti-OX40	Un anticuerpo anti-OX40 (resumen)
CDR1 de VH SEQ ID NO. 13	No menciona
CDR2 de VH SEQ ID NO. 14	
CDR3 de VH SEQ ID NO. 15	
CDR1 de VL SEQ ID NO. 19	
CDR2 de VL SEQ ID NO. 20	
CDR3 de VL SEQ ID NO. 21	

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 2 porque divulga anticuerpos que se unen al receptor OX40. El documento D3 también da a conocer ácidos nucleicos que los codifican y métodos para la producción de anticuerpos anti-OX40 (Resumen).

La secuencia 7 del documento D3 (también conocido como US8283450) tiene un porcentaje de identidad del 73% con la secuencia SEQ ID NO: 17 de la presente solicitud, la cual corresponde a la cadena variable pesada que comprende los CDRs reclamados en la reivindicación 2.

Sequence 7 from patent US 8283450

Sequence ID: [gb|AFX07519.1|](#) Length: 140 Number of Matches: 1

Range 1: 21 to 140		GenPept Graphics		▼ Next Match	
Score	Expect	Method	Identities	Positives	
163 bits(412)	2e-55	Compositional matrix adjust.	87/120(73%)	102/120(85%)	1
Query 2	VQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAASEYEFPSHDSWVRQAPGKGL	ELVAAINSDGGSTYYP	61	
Sbjct 21	VQLVESGGGLVQPGGSLRLS	CAAS + F S+ M+WVRQAPGKGLE V+ I+S + YY		80	
Query 62	DTMERRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARH-YDDYYAWFAYWGQTM	TVSS	120	
Sbjct 81	DSVKG	RFTISRDN	AKNSLYLQMNSLR	EDTAVYYCAR Y + +++F YWGQGT++TVSS	140

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo de D3 consiste en la estructura de los anticuerpos puesto que difieren en algunos aminoácidos.

No existe un efecto sorprendente o inesperado que dicha diferencia le confiera al anticuerpo reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo divulgado en el documento D3 para conseguir anticuerpos que se unan a OX40, alternativos a los ya existentes”.

Sin embargo, debido a que el documento D3 ya divulgaba las secuencias de cadena pesada y cadena liviana de anticuerpos capaces de unirse a OX40 (Reivindicación 1), la persona del oficio normalmente versada en la materia, teniendo en cuenta los métodos empleados en dicha anterioridad para la elaboración de anticuerpos, lograría la

3 Kontermann, Roland and Dübel, Stefan. 2001. Affinity and Specificity Maturation by CDR Walking. In: Antibody Engineering. Springer Lab Manuals. http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F9783662046050_38#

construcción de nuevos anticuerpos alternativos y prevería que tendrían función anti-OX40. Más aún cuando hace parte del conocimiento del conjunto que mutaciones aleatorias en los CDRs de un anticuerpo conocido pueden mejorar la afinidad y especificidad de unión a su antígeno³. Por lo tanto, la solución propuesta se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones 4 a 6 y 8 a 12 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO 2007062245	1, 3, 5 – 7 y 9 – 12	Nivel inventivo
D3	US 20090214560	2, 4 – 6 y 8 – 12	Nivel inventivo

10.Respuesta a los argumentos de la solicitante

Frente al argumento de la solicitante según el cual, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D1, se aclara que esto es cierto pues los anticuerpos del documento D1 no comparten características estructurales con los anticuerpos reclamados. Sin embargo, en el presente examen se han trasladado dos nuevos documentos referenciados como D2 y D3 los cuales se consideran anterioridades que desvirtúan el nivel inventivo de la solicitud.

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 2015-01-27

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Sandra Carolina Crespo