

175

172

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Carlos R. Olarte

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-009955- -00004-0000

Fecha: 2012-01-18 11:34:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASLNACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	07-9955
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	PCT/EP2005/008361
Pub. Internacional	WO 2006/013087

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: 67 a 100	01/02/2007
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 119 a 125	01/02/2007
<u>Secuencias:</u>	Folios: 127 a 148	01/02/2007
<u>Prioridad:</u>	GB 0417301.9	03/08/2004
	GB 0417302.7	03/08/2004
	GB 0417303.5	03/08/2005
	GB 0417304.3	03/08/2004
	GB 0417305.0	03/08/2004
	GB 0417306.8	03/08/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Anticuerpos monoclonales humanos contra interleucina-4 humana (IL-4)".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar anticuerpos específicos para la interleucina-4 humana (hIL-4).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de tratamientos para controlar la inducción de células T humanas de fenotipo Th2 que generan respuestas IgE incrementadas ante presencia de alérgenos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio suministra un anticuerpo contra la IL-4 humana, con potencial para inhibir la síntesis de IgE mediada por IL-4, por parte de células B humanas puras.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: C07K 16/24.

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

El objeto de la reivindicación 18 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, por tratarse de un método de tratamiento de una enfermedad relacionada con IL-4 y/o IgE, que es aplicado a humanos o animales.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 13-16 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de Patente

5.1. Descripción (artículo 28 D486)

El capítulo descriptivo no presenta suficiente información respecto a los anticuerpos alternativos anti-IL-4 ensayados en los ejemplos 2-6, puesto que únicamente se define la estructura (regiones variables de cadena ligera y pesada) de dichos anticuerpos, pero no se suministra información respecto a la actividad, valores de afinidad, constante de disociación, potencial inhibidor de los mismos. Inclusive, no es evidente si dichos anticuerpos fueron ensayados y presentan actividad *in-vitro* y/o *in-vivo*.

De esta manera para la persona del oficio normalmente versada en la materia, no resultaría evidente establecer si dichos anticuerpos si se unen a IL-4, cual es la diferencia en afinidad de los mismos y si hay alguno preferente entre ellos.

Por tanto, el capítulo descriptivo no cumple con los requisitos establecidos en el artículo 28 de la D486.

5.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

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

- 1) El anticuerpo de la reivindicación 1 es definido a partir del parámetro constante de disociación. Sin embargo, tal definición carece de claridad puesto que varios anticuerpos podrían cumplir con dicho parámetro sin que por ello coincidan con los anticuerpos ensayados y divulgados en la presente invención. Se recomienda colocar esta reivindicación como dependiente y dejar como reivindicación principal la caracterización del anticuerpo por su estructura (secuencias que lo conforman) tal como aparece por ejemplo en la reivindicación 3;
- 2) La reivindicación 2 presenta un error tipográfico en la secuencia reportada en el literal d) para la CDR2, puesto que dicha secuencia no coincide con el fragmento correspondiente en la secuencia SEQ N°25;
- 3) La reivindicación 5 no aporta características técnicas del anticuerpo previamente reclamado y crea incertidumbre sobre la materia reclamada, puesto que no es

176
173

claro a cual anticuerpo monoclonal específico, cual fragmento del anticuerpo y cual análogo del anticuerpo se refiere. Se recomienda eliminar esta reivindicación;

- 4) El polinucleótido reclamado en la reivindicación 6 debe ser caracterizado a partir de la secuencia nucleótida completa del anticuerpo desarrollado, lo anterior para que se considere este ácido nucleico como un producto de la invención. Se recomienda eliminar esta reivindicación y dejar como independiente la actual reivindicación 8;
- 5) La definición del polinucleótido no debe hacerse a partir de secuencias aminoácidas, como aparece en la reivindicación 7;
- 6) El sistema de expresión de la reivindicación 11 esta definido a partir del resultado a alcanzar con el mismo;
- 7) La célula huésped reclamada en la reivindicación 12 debe ser definida adicionalmente a partir del número de depósito. Este certificado debe estar anexado a la solicitud;

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

6. 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: 03/08/2004.

Pese a los problemas de claridad de la reivindicación principal esta oficina realizó búsqueda para las reivindicaciones 1 y/o 3.

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 95/07301	"Recombinant IL4 antibodies useful in treatment of IL4 mediated disorders"	16/03/1995
D2	US 5,705,154	"Humanized monoclonal antibodies against human interleukin-4"	06/06/1998
D3	US 2005/0226876	"Anti-P-selectin antibodies"	13/10/2005

Resumen de los documentos citados:

D1: Anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados de alta afinidad, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y métodos de tratamiento que los usan (resumen, D2).

<http://www.wipo.int/patentscope/search/en/search.jsf> ingresar WO9507301

D2: Anticuerpos monoclonales humanizados son provistos los cuales son específicos para IL-4 humana y tienen propiedades superiores a otros anticuerpos humanizados previamente disponibles (resumen, D1).

www.google.com/patents ingresar 5705154

D3: La invención se relaciona con anticuerpos anti-P-selectina y variantes de este que contienen una parte Fc derivada de humano y no se unen al factor del complemento C1q (resumen, D3)

www.google.com/patents ingresar US20050226876

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

La solicitud reclama un anticuerpo específico de IL-4 humana, el cual se enlaza a la IL-4 humana con una constante de disociación K_d igual o menor a 800 pM.

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

Características esenciales	D1
anticuerpo específico de IL-4 humana	Proteína de fusión (anticuerpo quimérico o humanizado) específica a IL-4 humana (resumen; pág 5 líneas 17-24; reivindicaciones)
se enlaza a la IL-4 humana con una K_d igual o menor a 800 pM	se enlaza a la IL-4 humana con una K_d igual o menor a 2×10^{-10} M (reivindicación 1)

El documento WO 95/07301 (D1) divulga proteínas de fusión que presentan regiones complementarias que se unen específicamente a IL-4 humana (resumen). Estas proteínas de fusión corresponden a anticuerpos quiméricos o humanizados que se unen a este antígeno (pág 5 líneas 17-24). Este anticuerpo monoclonal humanizado es derivado de los anticuerpos murinos 3B9 y 6A1 (reivindicación 3; pág 3 líneas 25-30).

La característica de esta proteína es que se une a la IL-4 con una constante de disociación igual o menor a 2×10^{-10} M (reivindicación 1), que corresponde a 200pM. Es decir que presenta una mayor afinidad por la IL-4 humana que el anticuerpo de la solicitud.

De esta manera, el anticuerpo divulgado en D1 revela todas las características esenciales de la solicitud en estudio y hace que esta carezca de novedad e incumpla el artículo 16 de la D486.

7.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La solicitud reclama un anticuerpo específico de IL-4 humana, el cual se enlaza a la IL-4 humana con una constante de disociación K_d igual o menor a 800 pM.

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

Características esenciales	D1
anticuerpo específico de IL-4 humana	Anticuerpo monoclonal específico a IL-4 humana (resumen)
se enlaza a la IL-4 humana con una K_d igual o menor a 800 pM	se enlaza a la IL-4 humana con una K_d entre 1 y 29 nM (tabla 3)

En el estado de la técnica esta el documento US 5,705,154 (D2) el cual divulga anticuerpos que se unen de manera específica al mismo antígeno, la IL-4 humana (resumen). Este documento presenta varios anticuerpos anti IL-4, entre los que se encuentra el anticuerpo 25D2 con una afinidad K_d de 1nM, que corresponde a 1000 pM (tabla 3).

177
120

Este documento caracteriza las regiones CDRs del anticuerpo, identificando las mismas y presentando sustituciones para algunas de las posiciones aminoácidas (fig 1; columna 25). Algunas de las regiones CDRs tanto de cadena pesada como cadena ligera son similares entre los anticuerpos de D2 y el anticuerpo de la solicitud.

La diferencia entre la materia reclamada en la solicitud y D2 esta dada por la mayor afinidad que presenta el anticuerpo de la solicitud al antígeno IL-4, pues tiene un valor Kd de 800 pM mientras que los anticuerpos de D2 tienen un valor Kd de 1000 pM.

El efecto que produce esta diferencia es que el anticuerpo de la solicitud se une con una mayor afinidad al antígeno lo cual repercute en una mejora en la actividad del mismo.

Sin embargo, la mejora en la afinidad de un anticuerpo, del cual se han divulgado diversas sustituciones aminoácidas para las regiones CDRs, tal como lo hace el documento D2, puede resultar una actividad rutinaria para la persona del oficio normalmente versada en la materia. De esta manera, a partir de la información divulgada por D2, la materia reclamada en la solicitud resulta obvia e incumple el artículo 18 de la D486.

Por otra parte, el documento US 2005/0226876 (D3) revela un anticuerpo que se une a la P-selectina, las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de este anticuerpo presentan una alta similitud (88% -97% identidad) con las regiones CDRs del anticuerpo de la solicitud, a pesar de que el antígeno blanco entre estos dos anticuerpos es diferente.

Del alineamiento entre estas secuencias, tanto en la región variable de cadena pesada como en la región variable de cadena ligera (ver figuras 1 y 2), es evidente que la identidad entre estos dos anticuerpos es alta y que las múltiples alternativas de aminoácidos sustituidos que presenta el anticuerpo de la solicitud en sus diferentes modalidades hace que esta similitud pueda ser mayor.

Dado, que no todos los anticuerpos reclamados en la solicitud fueron ensayados, tal como se mencionó en el numeral 5.1 de este concepto técnico, se recomienda revisar el alcance de la protección para evitar el solapamiento con anticuerpos diferentes, tal como el presentado en D3.

De esta manera, el anticuerpo de la solicitud reclamado en la reivindicación 2 y dependientes, carece de nivel inventivo frente al anticuerpo divulgado en D3, debido a que ellos presentan una alta similitud en sus CDRs y regiones variables.

```
>US20050226876_20 Sequence 20 from pre-grant Patent US20050226876
      Organism: Homo sapiens
      Length = 119

      Score = 219 bits (558), Expect = 3e-56
      Identities = 106/120 (88%), Positives = 111/120 (92%), Gaps = 1/120 (0%)

Query: 1   QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLIEWVTFIWDDGSFKYY 60
          QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA+GFTFSSY MHWVRQAPGKGLEWV IW DGS KY
Sbjct: 1   QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAATGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKKYY 60

Query: 61  AESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFDIWGQGTMTVSS 120
          +SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR+ +W D+FDIWGQGTMTVSS
Sbjct: 61  TDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDQNWI-DVFDIWGQGTMTVSS 119
```

Fig 1. Alineamiento región variable cadena pesada de la solicitud -SEQ N°1 (query) con la región variable cadena pesada del anticuerpo de D3 -SEQ N°20 (subject).
Expediente 07-9955 1er Art.45

>US20050226876_21 Sequence 21 from pre-grant Patent US20050226876
Organism: Homo sapiens
Length = 107

Score = 209 bits (532), Expect = 3e-53
Identities = 104/107 (97%), Positives = 105/107 (98%)

Query: 1 AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISRALAWYQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS 60
AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIS ALAWYQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS
Sbjct: 1 AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISALAWYQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS 60

Query: 61 RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSTPFTFGQGTLEIK 107
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSTPFTFGQGT+LEIK
Sbjct: 61 RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSTPFTFGQGTLEIK 107

Fig 2. Alineamiento región variable cadena pesada de la solicitud -SEQ N°2 (query) con la región variable cadena pesada del anticuerpo de D3 -SEQ N°21 (subject).

De esta manera, la invención tal como es reclamada en la solicitud carece de nivel inventivo frente a D2 ó D3, e incumple el artículo 18 de la D486.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 95/07301	1-18	Novedad
D2	US 5,705,154	1-18	Nivel inventivo
	US 2005/0226876	2-18	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 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.


JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14 ENE 2012

Elaboró: N. Lamprea *NLB*
Revisó: Jacqueline Alfonso *OK JA*