

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-023991- -00005-0000

Abogado
Álvaro Correa Ordóñez

Fecha: 2012-02-08 15:51:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	07-23991
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	009

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap.I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional	PCT/US2005/032196
Pub. Internacional	WO 2006/031653

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: 218 a 361	09/03/2007
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 362 a 376	09/03/2007
<u>Figuras:</u>	Folios: 378 a 440	09/03/2007
<u>Secuencias:</u>	Folios: 441 a 503	08/02/2007
<u>Prioridad:</u>	US 60/608,494	10/09/2004

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Anticuerpos humanizados y conjugados de anticuerpos anti-5T4/caliqueamicina".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de inmunoconjugados que incrementen la capacidad de acción de anticuerpos humanizados anti-5T4.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio suministra un anticuerpo humanizado anti-5T4 unido a un compuesto citotóxico de tipo caliqueamicina.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: A61K 47/48; C07K 16/30; 16/46; A61K 39/395; A61P 35/00.

Expediente 07-23991 1er Art.45

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

El objeto de las reivindicaciones 46 a 49 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, por tratarse de un método de tratamiento de una enfermedad relacionada con cáncer de células que expresan 5T4, que es aplicado a humanos o animales.

4. De la solicitud de Patente

4.1. 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 (1 de cadena pesada y 1 de cadena ligera), por ser esta la estructura funcional de la molécula. Por tanto, las definiciones dadas en los literales a)–h) que se refieren a parámetros particulares o a resultados a alcanzar con la molécula carecen de concisión pues no permiten definir el anticuerpo al que se refieren. Lo mismo aplica para la reivindicación 30;
- 2) A lo largo del capítulo se reclama un anticuerpo anti-5T4 quimérico o humanizado. Sin embargo, las modificaciones realizadas y estructura final de dicho anticuerpo humanizado o quimérico no es definida. Se recomienda indicar estas modificaciones de manera que la estructura (secuencias) de dicho anticuerpo sea definida;
- 3) Debe eliminarse la alusión a fragmentos del anticuerpo, puesto que dichos fragmentos carecen de concisión y no corresponden a la molécula funcional divulgada y ensayada en la solicitud;
- 4) La reivindicación 6 contiene un error tipográfico con relación al aminoácido presente en la posición 241;
- 5) La reivindicación 11 reclama un anticuerpo humanizado en donde no se define de manera concisa la estructura de las dos partes fundamentales de la molécula. El literal a) menciona de manera general una región de anticuerpo humano y el literal b) menciona las regiones variables indicando que pueden estar uno o más CDRs, lo cual no permite definir el anticuerpo y no correspondería a la estructura funcional del mismo;
- 6) La reivindicación 12 que menciona la región de estructura de la reivindicación 11, no define esta región a partir de la(s) secuencia(s) que la conforma(n). Se recomienda eliminar esta reivindicación y colocar la información de esta región en la reivindicación 11;
- 7) Verificar la reivindicación 18 puesto que se esta refiriendo a una secuencia no relacionada con el preámbulo de la reivindicación;
- 8) Varias reivindicaciones se refieren a la definición de segmentos particulares del anticuerpo. Sin embargo, se sugiere dejar la reivindicación principal con la definición completa de los segmentos del anticuerpo y eliminar todas las reivindicaciones que se referían a regiones particulares del mismo definidas a partir de solo algunos CDRs o porcentajes de identidad (reivindicaciones 13,14,16,19,21);

- 9) El ácido nucleico caracterizado en las reivindicaciones 20 y 22 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;
- 10) Varias de las reivindicaciones se refieren a anticuerpos humanizados conformados por distintas secuencias para las regiones variables ligera y pesada, lo que da lugar a anticuerpos con distinta estructura. Se recomienda restringir estas reivindicaciones a los anticuerpos realmente sustentados en la descripción puesto que de acuerdo con esta, solo habían tres formas de los anticuerpos anti-5T4 (reivindicación 9, 10, 23, 25, 26, 28, 31-36);
- 11) El conjugado de la reivindicación 29 debe definir la estructura de sus dos componentes fundamentales el anticuerpo y la molécula de antibiótico. Por tanto se recomienda que dicha reivindicación se refiere al anticuerpo específico y completo reclamado en las reivindicaciones precedentes y que defina la droga a la cual esta unido, siendo esta la caliqueamicina de acuerdo con la información sustentada en la descripción;
- 12) La droga reclamada en la reivindicación 37-40 es definida a partir de su actividad. Sin embargo, tal definición da lugar a múltiples opciones de molécula que no fueron ensayadas en la solicitud, por lo que carecen de sustento. La única molécula ensayada es la caliqueamicina por lo que el conjugado debe definirse con dicha molécula;

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: 10/09/2004.

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	Myers K, <i>et al.</i> Cancer Gene Therapy, vol 9: 884-896.	"Targeting immune effector molecules to human tumor cells through genetic delivery of 5T4-specific scFv fusion proteins"	2002
D2	WO 98/55607	"Vector"	10/12/1998
D3	US 2004/0082764	"Calicheamicin derivate-carrier conjugates"	29/04/2004

Resumen de los documentos citados:

D1: Se divulgan proteínas quiméricas que se pueden unir al dominio Fc IgG1 humano o al dominio extracelular del anticuerpo murino B7 junto al scFv específico para la glicoproteína oncofetal 5T4 (resumen, folio 587).

D2: Divulga un vector que comprende una secuencia de nucleótidos de interés (NOI) que codifica un producto de interés (POI). El NOI y el POI son capaces de reconocer un tumor, tal que el uso del vector permite distribuir el NOI y/o el POI al tumor (resumen, D2).

<http://www.wipo.int/patentscope/search/en/search.jsf> ingresar WO9855607

D3: Métodos para preparar conjugados droga/transportador citotóxicos con una carga de droga alta y disminución de la agregación y baja fracción de conjugado (LCF). Conjugados derivado droga citotóxica/anticuerpo, composiciones que comprenden el conjugado y usos del mismo son descritas.
www.google.com/patents ingresar US20040082764

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 reclama un anticuerpo anti-5T4 quimérico o humanizado que comprende por lo menos una cadena liviana o por lo menos una cadena pesada, o un fragmento quimérico humanizado de las mismas, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo

- a) liga específicamente al anticuerpo 5T4 humano con una afinidad de ligado de por lo menos cerca de $1 \times 10^{-7}M$ a cerca de $1 \times 10^{-12}M$;
- b) liga específicamente al antígeno 5T4 humano con una afinidad de ligado mayor que $1 \times 10^{-11}M$;
- c) liga específicamente al antígeno 5T4 humano con una afinidad de ligado mayor que $5 \times 10^{-11}M$;
- d) liga específicamente al antígeno 5T4 humano con una afinidad de ligado mayor que una afinidad de ligado del anticuerpo anti-5T4 de H8 de murina que liga al antígeno 5T4 humano;
- e) objetiva específicamente células que expresan 5T4 in vivo;
- f) compiten en cuanto al ligado al antígeno 5T4 humano con un anticuerpo de cualquiera de a)-e);
- g) liga específicamente a un epitopo ligado por cualquiera uno de a) –e); o
- h) comprende un dominio de ligado de antígeno de cualquiera uno de a)-e).

La reivindicación 8 reclama el anticuerpo anti-5T4 quimérico o el fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la secuencia de la región variable de cadena pesada comprende los aminoácidos 1-120 de la SEQ ID N°2.

La reivindicación 29 reclama un conjugado de anticuerpo/droga para suministrar droga que comprende:

- a) un anticuerpo anti-5T4 quimérico o humanizado o fragmento de anticuerpo; y
- b) una droga, que esta directa o indirectamente ligada al anticuerpo o al fragmento del anticuerpo;

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

Características esenciales	D1
anticuerpo anti-5T4 quimérico o humanizado que comprende por lo menos una cadena liviana o por lo menos una cadena pesada	anticuerpo anti-5T4 quimérico o humanizado (resumen)
liga específicamente al anticuerpo 5T4 humano con una afinidad de ligado de por lo menos cerca de $1 \times 10^{-7}M$ a cerca de $1 \times 10^{-12}M$	valores de afinidad del anticuerpo murino del cual parte es $1,85 \times 10^{-11}M$ y de los constructos scFv con $7.90 \times 10^{-10}M$ y $1.24 \times 10^{-9}M$

Tal como manifestó la autoridad de búsqueda internacional, el documento de Myers, *et. al* (D1) divulga un anticuerpo quimérico, humanizado anti-5T4, que comprende una región murina scFv fusionada al Fc IgG1 humano. Esta proteína de fusión es usada para promover la lisis de líneas de células tumorales humanas que expresan 5T4 a través de la reacción citotóxica dependiente del anticuerpo, lo cual indica su potencial para la terapia contra el cáncer en humano (resumen, D1).

Teniendo en cuenta que aún cuando el documento D1 no divulga el valor de afinidad del anticuerpo desarrollado, los valores de afinidad del anticuerpo murino del cual parte es $1,85 \times 10^{-11} \text{M}$ y de los constructos scFv con $7.90 \times 10^{-10} \text{M}$ y $1.24 \times 10^{-9} \text{M}$, lo que indicaría que la afinidad del anticuerpo de D1 esta dentro del rango del anticuerpo reclamado por la solicitud.

Por otra parte, este documento también menciona la formación de conjugados del anticuerpo blanco de antígenos asociado a tumor, con drogas citotóxicas tal como caliqueamicina, para el tratamiento de cáncer (pág 884 columna izq párrafo 1).

De esta manera, el anticuerpo y el conjugado divulgado por D1 contiene las características esenciales del anticuerpo y conjugado reclamado por la solicitud, haciendo que las reivindicaciones 1 y 29 carezcan de novedad e incumplan el artículo 16 de la D486.

El documento WO 98/55607 (D2) por su parte, divulga un anticuerpo anti-5T4 humanizado o quimérico que comprende un scFv murino fusionado a Fc de IgG1 humano ó IgE1 humano (ejemplos 1, 12 y 13, Figura 1b). Este anticuerpo comprende una secuencia de aminoácido que es 100% idéntica a la SEQ N°8 de la solicitud. Igualmente las regiones CDRs del anticuerpo divulgado en D2 son iguales a las CDRs de cadena ligera (SEQ N° 17) y cadena pesada (SEQ N°18) del anticuerpo reclamado en las reivindicaciones 13-18 de la solicitud.

De esta manera, el anticuerpo conformado por la secuencia N°2 ,17 y/ó 18, carece de novedad frente al documento D2.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 29 reclama un conjugado de anticuerpo/droga para suministrar droga que comprende:

- c) un anticuerpo anti-5T4 quimérico o humanizado o fragmento de anticuerpo; y
- d) una droga, que esta directa o indirectamente ligada al anticuerpo o al fragmento del anticuerpo;

Comparación de las características técnicas **esenciales de la reivindicación 29 y 41**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
Conjugado anticuerpo/droga	Sugiere conjugado anticuerpo/caliqueamicina (pág 884 columna izq párrafo 1)	conjugado anticuerpo/caliqueamicina (resumen)
anticuerpo anti-5T4 quimérico o humanizado	anticuerpo quimérico, humanizado anti-5T4 (resumen)	Anticuerpo anti-CD22
una droga, que esta directa o indirectamente ligada al anticuerpo. Siendo caliqueamicina (Rv 41)		caliqueamicina, en su forma de derivado N-acetyl-gamma caliqueamicin dimetil hidrazide 4-(4-acetilfenoxi)acido butanoico N-hidroxisuccinimida (ejemplos 1-3)

Como se mencionó, el documento D1 divulga un anticuerpo anti-5T4 y también menciona la formación de conjugados de un anticuerpo blanco de antígenos asociado a tumor, con drogas citotóxicas tal como caliqueamicina, para el tratamiento de cáncer (pág 884 columna izq párrafo 1).

La diferencia entre la materia reclamada en la solicitud y D1 es que este último no incluye la formación específica del conjugado anti-5T4 /caliqueamicina, sino que sugiere la formación del mismo. El problema técnico objetivo solucionado por la solicitud a partir de D1 es entonces, obtener el conjugado anti-5T4 /caliqueamicina.

Sin embargo, el documento US2004/082764 (D3) divulga un conjugado anticuerpo/caliqueamicina, empleando como anticuerpo un anti-CD22 (CMC-544), obtenido a través de la humanización de una anticuerpo humanizado anti-CD22 a caliqueamicina, en su forma de derivado N-acetyl-gamma caliqueamicin dimetil hidrazide 4-(4-acetilfenoxi)acido butanoico N-hidroxisuccinimida (ejemplos 1-3). Este conjugado CMC-544 fue efectivo en el tratamiento de linfoma de células B de ratón.

Teniendo en cuenta, la información suministrada por ambos documentos, para la persona del oficio normalmente versada en la materia resultaba evidente realizar el conjugado anti-5T4/caliqueamicina sugerido en D1, usando el anticuerpo divulgado en ese documento y realizar la unión con la caliqueamicina de la forma como es divulgado en D3, usando entre otros el derivado empleado en ese documento.

De esta manera ante la información divulgada en D1 y D3 la invención reclamada en las reivindicaciones 29-45 carece de nivel inventivo e incumple el artículo 18 de la D486.

De manera análoga, a como se realizó el análisis de nivel inventivo anterior, teniendo en cuenta las divulgaciones de los documentos D2 y D3 se tiene que la combinación de ellos, afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 29-45 de la solicitud.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Myers K, et.al. Cancer Gene Therapy, vol 9: 884-896.	1, 29 29-45	Novedad Nivel inventivo
D2	WO 98/55607	13-18 29-45	Novedad Nivel inventivo
D3	US 2004/0082764	29-45	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 09 Feb. 2012

Elaboró: N.Lamprea NLB.
Revisó: Jacqueline Alfonso OKL
Expediente 07-23991 1er Art.45