

RAD: 13-102367- -12	FECHA: 2015-02-12 18:06:33
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 12
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto:	Radicación:	13-102367- -12
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	1420
	Folios:	12

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/CH2011/000256				
Fecha de Presentación Internacional	24/10/2011				

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 N° 13-102367-00000-0000	22/Abril/2013
	Radicado N° 13-102367-00001-0000	25/Abril/2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13-102367-00001-0000	25/Abril/2013
	Radicado N° 13-102367-00010-0000	05/Junio/2014
	Radicado N° 13-102367-00011-0000	05/Junio/2014
Dibujos:	Radicado N° 13-102367-00000-0000	22/Abril/2013
Secuencias:	Radicado N° 13-102367-00000-0000	22/Abril/2013
Oposiciones:	Radicado N° 13-102367-00004-0000	Vitalis S.A.C.I. 25/Noviembre/2013
	Radicado N° 13-102367-00005-0000	Lafrancol S.A.S. 28/Noviembre/2013
Respuesta de la solicitante:	Radicado N° 13-102367-00010-0000	05/Junio/2014
	Radicado N° 13-102367-00011-0000	05/Junio/2014
Prioridad:	US 61/405,798	22/Octubre/2010
	US 61/484,749	11/Mayo/2011

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. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones en los folios 1 a 13 del Radicado N° 13-102367-00011-0000, ya que no amplían la materia inicialmente presentada, y sobre dicho capítulo se realiza el análisis de patentabilidad.

4. 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 la 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 1 a 22 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° 13-102367-00011-0000).

Título de la solicitud: "ANTICUERPOS ESTABLES Y SOLUBLES".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos antagonistas de TNF α , para el tratamiento de trastornos asociados con esta citosina tal como RA, específicamente para el tratamiento efectivo y continuo de la artritis.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti – TNF α que comprenden una mutación reductora de agregación y métodos para producir dichos anticuerpos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/24

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1 – 3 no son claras porque definen un anticuerpo anti - TNF α , a partir de alternativas frente a su estructura, al indicar que dicho anticuerpo comprende una cadena ligera variable seleccionadas de las SEC ID NO: 2 o SEC ID NO: 14 y de manera separada las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera; lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se recuerda a la solicitante que no se admite la definición parcial del anticuerpo es decir solo en términos de una cadena o solo en términos de 3 de los CDRs de una cadena. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las respectivas reivindicaciones y unificar las secuencias de aminoácidos que comprenden la región variable de cadena pesada y ligera del anticuerpo que se busca proteger en una misma reivindicación.
- 2- La reivindicación 4 no es clara porque define un anticuerpo anti- TNF α a partir de la secuencia de aminoácidos del enlazador de las cadenas variables pesada y ligera y no se define en términos de su estructura completa. Se le recuerda a la solicitante que un anticuerpo se define exclusivamente a partir de las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias

variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, con su respectiva SEQ ID NO; con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica. Se le sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias.

- 3- Las reivindicaciones 13, 15, 19 y 20 no son claras porque el término "*por lo menos*" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto
- 4- La reivindicación 8 no es clara porque no se especifica la respectiva secuencia de ácido nucleico aislada que codifica el anticuerpo anti – TNF α . Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada y proveer las secuencias completas, las cuales además deben ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO.
- 5- La reivindicación dependiente 9 no es clara porque no define el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.
- 6- La reivindicación 10 carece de sustento ya que no se describe ni identifica el proceso para producir células transformadas como una línea celular. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada especificando la línea celular a ser transformada especificando su origen y tipo de célula.
- 7- La reivindicación 13 no es clara porque definen un método para reducir la propensión para agregación de un anticuerpo en términos de su resultado alcanzar, indicando que se reduce la energía libre entre la VL y VH por al menos 0.5 kcal/mol. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le recuerda a la solicitante que un método debe ser definido a partir de una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que permitan la implementación del mismo.
- 8- Las reivindicaciones 15, 19 y 20 no son claras porque definen un método para reducir la propensión para agregación de un anticuerpo en términos de referencia a porcentajes de homología de las secuencias de la cadena ligera y la cadena pesada reclamadas. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas, las cuales además deben ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda al solicitante que no se aceptan definiciones indicando porcentajes de homología, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere y así poder compararla con el estado de la técnica.
- 9- La reivindicación 22 no es clara porque define un anticuerpo a partir de su método de obtención indicando que se produce mediante un método para reducir la propensión para agregación de un anticuerpo de la reivindicación 13, y no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura. Se le recuerda a la solicitante que un producto como lo es un anticuerpo se debe definir exclusivamente a partir de su estructura mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, con su respectiva SEQ ID NO; con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no soporta de manera adecuada la materia reclamada ya que no provee las secuencias reclamadas en el capítulo reivindicatorio, debidamente adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO y en formato del estándar ST25 OMPI.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Vitalis S.A.C.I

La opositora manifiesta que “(...) *los anticuerpos que se modifican para reducir propensión de agregación, y los métodos de producir dichos anticuerpos, presentan una definición amplia con respecto a su metodología y en términos de diferentes secuencias para el producto*”, que no aportan claridad, novedad ni mucho menos nivel inventivo a la materia reclamada.

Asimismo afirma que las reivindicaciones independientes 1 y 13 no comprometen la misma materia técnica en la medida que el procedimiento de la reivindicación 13 permite la realización de un gran espectro de anticuerpos, entre los que pueden estar comprendidos la mayoría de los anticuerpos presentes en el estado de la técnica y a nivel comercial, y por lo tanto estas reivindicaciones no obedecen al mismo objeto técnico.

Por otra parte afirma, que en la reivindicación 1 existen definiciones opcionales de dos secuencias de cadena ligera variable (SEQ ID NO: 2 y SEC ID NO: 14) que por definición son diferentes entre si y no corresponden a la misma materia. Además la SEC ID NO: 14 tampoco cumple con las condiciones preestablecidas por la solicitud, por cuanto la formula de la SEQ ID NO: 1 es la que aplica para describir la materia reclamada.

Por último la opositora manifiesta que la solicitud carece de los requisitos de Novedad y Nivel inventivo, fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, si se tiene en cuenta la materia revelada en documentos como: WO 2009/155723, WO 2009/00009 y el artículo científico “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*”

El opositor solicita tener como prueba los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/155723 A2	Stable and soluble antibodies inhibiting TNFa	30/Diciembre/2009
D2	WO2009/00009	Methods of modifying antibodies, and modified antibodies with improved functional properties	31/Diciembre/2008
D3	KRISTOFFER F et al., 2008. J. Mol. Biol, vol 376, pág. 926 – 931	Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution	04/Noviembre/2007

Respuestas de la Solicitante

En primer lugar la solicitante manifiesta que con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, presenta un capítulo reivindicatorio modificado, que

reemplaza en su totalidad al capítulo reivindicatorio presentado en el momento de radicarse la solicitud.

Por otro lado resalta que la reivindicación 1 reclama el anticuerpo de la invención a través de las secuencias específicas de las cadenas variables pesada y ligera, en donde las definiciones de dichas secuencias se encuentran claramente divulgadas en el capítulo descriptivo como SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 14 para la cadena ligera variable y SEQ ID NO: 15 para la cadena pesada variable. Además afirma que la reivindicación 13 (antigua reivindicación 18) hace referencia a un método de sustitución de aminoácidos en anticuerpos que permiten disminuir la propensión para agregación de un anticuerpo y que se encuentra debidamente divulgada en la descripción. También le recuerda al opositor que un inventor está en su derecho de reclamar la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecta la patentabilidad.

La solicitante manifiesta que la presente invención hace referencia a un anticuerpo que se une específicamente a TNF α humano completamente definido por sus secuencias de las cadenas ligera variable y pesada variable en sus diferentes modalidades, composiciones farmacéuticas de dicho anticuerpo y métodos para la producción de estos.

En cuanto a las objeciones por novedad la solicitante afirma que ninguno de los documentos citados por el opositor contienen las secuencias idénticas a las que se divulgan en la presente invención, ni el proceso de producción de dichos anticuerpos y que por lo tanto el documento D1 de ninguna manera divulga anticuerpos idénticos a los reclamados y la materia reclamada es novedosa.

En el caso de las objeciones de nivel inventivo, la solicitante afirma que aunque D1 divulga anticuerpos estables y solubles de forma scFv y fragmentos Fab específicos para TNF, dicho documento comprende una gran cantidad de secuencias de aminoácidos tanto para las cadenas variables ligeras como pesadas. Sin embargo en ninguna sección de D1 se hace referencia a la sustitución de los aminoácidos en las ubicaciones específicas según la numeración AHO, ni sobre como dicha sustitución proveería al anticuerpo las propiedades reclamadas.

Frente al documento D2 la solicitante afirma que dicho documento no enseña ni siquiera sugiere los anticuerpos abarcados dentro de las definiciones de las secuencias reclamadas por la reivindicación 1.

Frente al documento D3 la solicitante afirma que este enseña que los dominios que contienen arginina en la posición 28 no fueron más estables que aquellos que contenían treonina en dicha posición. Es más, se habla acerca de la resistencia a la agregación en medio ácido, y el objeto de la solicitud no hace referencia particularmente a un medio de este tipo y por lo tanto la persona versada en la materia no hubiera sido motivada a realizar esta sustitución.

Finalmente la solicitante concluye que nada en el arte previo sugiere ni enseña la configuración estructural de los anticuerpos de la invención, ni mucho menos permite prever con expectativa de éxito razonable, los efectos de estabilidad inesperados evidenciados en los ejemplos y datos experimentales aportados, por lo que la solicitud reviste nivel inventivo sobre el arte previo.

Respuesta del Examinador Técnico

En primer lugar sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado el 5 de junio de 2014, este Despacho manifiesta que es aceptado puesto que no se considera una ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Con respecto a los documentos citados en el escrito de oposición de la sociedad Vitalis S.A.C.I., es decir los documentos WO2009/155723 A2, WO 2009/00009 y *“Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution”*, este Despacho se permite aclarar que contrario a lo argumentado por la solicitante, se considera que los documentos WO2009/155723 A2 y *“Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution”*, anticipan las características esenciales de la materia ahora reclamada, en consecuencia resultan como una referencia válida del estado de la técnica para afectar el requisito de novedad y nivel inventivo de la materia reclamada.

Por su parte los documentos WO2009/155723 A2 y *“Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution”* revelan las enseñanzas para la optimización de la estabilidad y solubilidad de anticuerpos anti – TNF α y el rol de la arginina en la estabilización de anticuerpos para evitar la agregación de proteínas, por lo que anticipan algunas de las características esenciales de la materia ahora reclamada, en consecuencia también son documentos válidos para afectar los requisitos de novedad y nivel inventivo de la materia reclamada.

En conclusión los documentos presentados en la oposición presentada por la sociedad Vitalis S.A.C.I. desvirtúan la novedad y el nivel inventivo de la materia ahora reclamada y en consecuencia la oposición presentada es considerada como fundada.

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

La opositora manifiesta que *“(…) las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos para reducir propensión de agregación, en particular anticuerpos scFv estables y solubles y fragmentos Fab específicos para TNF los cuales comprenden a su vez secuencias específicas de cadena ligera y cadena pesada”* son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica, por lo que manifiesta que carecen de los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Así mismo afirma que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Además aclara que las composiciones donde se involucran agentes tales como Infliximab, Adalimumab, entre otros muchos, no pueden ser objeto de patente ya que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichas moléculas, se encuentran plenamente descubiertas e identificadas en el sector químico – farmacéutico. También manifiesta que en documentos como “The Merck Index” se evidencia que el principio activo Infliximab se encuentra bajo conocimiento público desde un tiempo considerable y señala que la Infliximab posee beneficios patentarios bajo el documento WO 9216553. Adicionalmente también evidencian que la molécula Adalimumab obtuvo beneficios patentarios bajo los documentos WO 9729131 y US 6090382.

Además 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.

Por último la opositora manifiesta que la solicitud carece de los requisitos de Novedad y Nivel inventivo, fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, si se tiene en cuenta la materia revelada en documentos como:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/155723 A2	Stable and soluble antibodies inhibiting TNFa	30/Diciembre/2009
D2	BAYNES B <i>et al.</i> , Biochemistry, vol 44, pág. 12- 29	Role of arginina in the stabilization of proteins against aggregation	29/Marzo/2005
D3	KRISTOFFER F <i>et al.</i> , 2008. J. Mol. Biol, vol 376, pág. 926 – 931	Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution	04/Noviembre/2007

El opositor solicita tener como prueba el siguiente documento:

Documento	Título	Fecha
Fifteenth Edition 2013 (Pág. 27 y 924)	Index Merck “An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.	2013

Respuestas de la Solicitante

En primer lugar la solicitante manifiesta que con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, presenta un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza en su totalidad al capítulo reivindicatorio presentado en el momento de radicarse la solicitud.

Por su parte con respecto a los argumentos de la sociedad opositora Lafrancol, la solicitante argumenta que no se busca protección sobre las moléculas ya conocidas, Infliximab y Adalimumab, entre otros, sino por composiciones o combinaciones que comprenden el anticuerpo reclamado. Es decir el alcance de protección de las reivindicaciones de combinación debe ser interpretado como un todo donde la presencia de los anticuerpos de la solicitud es obligatoria y por lo tanto esencial. Además como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado, en ningún momento se reclama una composición junto con alguno de los compuestos citados por el opositor.

En el caso de las objeciones de nivel inventivo, la solicitante afirma que aunque D1 divulga anticuerpos estables y solubles de forma scFv y fragmentos Fab específicos para TNF, dicho documento comprende una gran cantidad de secuencias de aminoácidos tanto para las cadenas variables ligeras como pesadas. Sin embargo en ninguna sección de D1 se hace referencia a la sustitución de los aminoácidos en las ubicaciones específicas según la numeración AHo, ni sobre como dicha sustitución proveería al anticuerpo las propiedades reclamadas.

Frente al documento D2 la solicitante afirma que dicho documento divulga los efectos de la arginina en una solución tampón y sus efectos sobre la agregación de proteínas, y debido a esto D2 no pueda ser considerado arte previo válido ya que la arginina hace parte de una solución y no parte de la estructura de la proteína, como se divulga en la solicitud.

Frente al documento D3 la solicitante afirma que este enseña que los dominios que contienen arginina en la posición 28 no fueron más estables que aquellos que contenían treonina en dicha posición. Es más, se habla acerca de la resistencia a la agregación en medio ácido, y el objeto de la solicitud no hace referencia particularmente a un medio de este tipo y por lo tanto la persona versada en la materia no hubiera sido motivada a realizar esta sustitución.

Finalmente la solicitante concluye que nada en el arte previo sugiere ni enseña la configuración estructural de los anticuerpos de la invención, ni mucho menos permite prever con expectativa de éxito razonable los efectos de estabilidad inesperados evidenciados en los ejemplos y datos experimentales aportados, por lo que la solicitud reviste nivel inventivo sobre el arte previo.

Respuesta del Examinador Técnico

En primer lugar sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado el 5 de junio de 2014, este Despacho manifiesta que es aceptado puesto que no se considera una ampliación de la materia inicialmente divulgada.

Asimismo este Despacho informa a la opositora Lafrancol S.A.S. 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.

Por otra parte este Despacho aclara que el documento “The Merck Index” citado en el escrito de oposición de Lafrancol S.A. no hace referencia a formas farmacéuticas o combinaciones de las mismas que comprendan Infliximab y Adalimumab, es decir no divulga las características técnicas esenciales de la materia reclamada.

Con respecto a los documentos citados en el escrito de oposición de la sociedad Lafrancol S.A, es decir los documentos WO2009/155723 A2, “*Role of arginine in the stabilization of proteins against aggregation*” y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*”, este Despacho se permite aclarar que contrario a lo argumentado por la solicitante, se considera que los documentos WO2009/155723 A2 y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*”, anticipan las características esenciales de la materia ahora reclamada, en consecuencia resultan como una referencia válida del estado de la técnica para afectar el requisito de novedad y nivel inventivo de la materia reclamada.

Por su parte los documentos WO2009/155723 A2 y “*Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution*” revelan las enseñanzas para la optimización de la estabilidad y solubilidad de anticuerpos anti – TNF α y el rol de la arginina en la estabilización de anticuerpos para evitar la agregación de proteínas, por lo que anticipan algunas de las características esenciales de la materia ahora reclamada, en consecuencia también son documentos válidos para afectar los requisitos de novedad y nivel inventivo de la materia reclamada.

En conclusión los documentos presentados en la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A. desvirtúan la novedad y el nivel inventivo de la materia ahora reclamada y en consecuencia la oposición presentada es considerada como fundada.

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: octubre 22 de 2010 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/155723 A2	Stable and soluble antibodies	30/Diciembre/2009

		inhibiting TNFa	
D2	KRISTOFFER F et al., 2008. J. Mol. Biol, vol 376, pág. 926 – 931	Thermodynamically Stable Aggregation-Resistant Antibody Domains through Directed Evolution	04/Noviembre/2007

El documento D1¹ divulga anticuerpos solubles los cuales se unen específicamente al factor de necrosis tumoral TNFα *in vitro* e *in vivo*. *Se describen anticuerpos* que comprenden fragmentos de unión a antígeno Fab o fragmentos variables de cadena sencilla scFv. Preferiblemente los anticuerpos de la invención contienen una secuencia de aminoácidos de cadena ligera y/o una cadena pesada (Pág. 5, párr. 4).

El documento D2² divulga un método para la selección de dominios resistentes a la agregación de ácidos, los cuales fueron derivados de anticuerpos humanos que comprendían dominios proteicos variables resistentes a la agregación generado por calor. En este caso las estabildades termodinámicas de los dominios seleccionados fueron mayores a los seleccionados por desnaturalización térmica. También se divulga la identificación de un clave determinante la Arg 28 que incrementa la resistencia a la agregación de estados desnaturalizados de los dominio a un pH bajo sin comprometer la estabilidad termodinámica (Abstract).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 13 consiste en: *“Un método para reducir la propensión para agregación de un anticuerpo, el método que comprende introducir una o más sustituciones de aminoácido en la interface de una cadena ligera variable (VL) y una cadena pesada variable (VH) del anticuerpo, en donde las una o más sustituciones están en posiciones de residuo seleccionadas para reducir la energía libre entre la VL y VH por al menos 0.5 k cal/mol , así reduciendo la propensión de agregación del anticuerpo en comparación con un anticuerpo parental”* (Radicado N° 13-102367-00011-0000).

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

Características esenciales	D1
Método para reducir la propensión para agregación de un anticuerpo	Optimización de la solubilidad y la estabilidad del anticuerpo anti – TNFα. Denominado EP43max (Pág. 63, ejemplo 4).
Introducir una o más sustituciones de aminoácido en la interface de una cadena ligera variable (VL) y una cadena pesada variable (VH) del anticuerpo.	Mutaciones que generan un potenciamiento de la solubilidad y de la estabilidad del anticuerpo. Se realizó la mutación K47R (Según numeración AHo), en una cadena ligera variable (VL) (Pág. 63, ejemplo 4, Tabla 3)

Las características esenciales de un método para reducir la propensión para agregación de un anticuerpo de la reivindicación 13, habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga una metodología para la optimización de la estabilidad y solubilidad del anticuerpo EP43max, un potente anticuerpo anti - TNFα y en el cual se identificaron nueve mutaciones entre las que se destacan la K47R y V103L (según numeración AHo) en las secuencias de aminoácidos de las cadenas ligera (VL) y pesada (VH) respectivamente; que permitieron el mejoramiento de la solubilidad y estabilidad del anticuerpo.

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009155723&KC=&locale=en_EP&FT=E

2 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283607014349>

En consecuencia, la reivindicación 13 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 14 – 22 no mencionan alguna característica que haga nuevo el método de la reivindicación 13, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Un anticuerpo que se une específicamente a TNFα humano que comprende: a) una cadena ligera variable que comprende la secuencia de SEC ID NO: 2 o SEC ID NO: 14; y b) una cadena pesada variable que comprende la SEC ID NO: 5*” (Radicado N° 13-102367-00011-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo que se une específicamente a TNFα humano	Anticuerpos humanizados anti – TNF derivados de anticuerpos monoclonales anti – TNF de conejo (Pág. 14, párr. [0004]).	Anticuerpo humano al cual se le ha realizado una mutación en el residuo 28 por Arg, la cual incrementa la resistencia a la agregación (Pág. 929, Col. 2, Párr. 2).
Comprende una cadena ligera variable según las secuencias de SEC ID NO:2 o SEC ID NO: 14	Los anticuerpos que se unen específicamente a TNFα humano comprenden una región variable de cadena ligera que proviene de anticuerpos de conejo, anti – TNF de cadena sencilla (Pág. 15, párr. [0004]).	
Comprende una cadena pesada variable que según la SEC ID NO: 5	Los anticuerpos que se unen específicamente a TNFα humano comprenden una región variable de cadena pesada que provienen de anticuerpos de conejo anti – TNF de cadena sencilla (Pág. 15, párr. [0003]).	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 puesto que divulga anticuerpos estables y solubles que comprenden una cadena sencilla scFv y fragmentos de unión a antígeno específicos para el factor de necrosis tumoral TNFα humano y que específicamente comprenden secuencias de aminoácidos de cadena ligera y de cadena pesada variables, las cuales se encuentran optimizadas para mejorar su estabilidad y solubilidad , *in vitro* e *in vivo*, en la unión a TNFα con baja inmunogenicidad. Estos anticuerpos son útiles para el diagnostico y/o tratamiento de desordenes asociados con TNFα. Adicionalmente se divulgan los acido nucleicos, vectores y células hospederas que permiten la expresión de los anticuerpos recombinantes anti-TNFα, además de métodos de aislamiento y el uso en medicina de dichos anticuerpos (Pág. 3, párr. [0004]).

Adicionalmente se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos anti- TNF de la invención. Estas formulaciones permiten la actividad biológica del anticuerpo o derivado del anticuerpo para ser inequívocamente efectivo, y pueden contener componentes adicionales, los cuales no son tóxicos cuando son suministrados a un sujeto, además de excipientes farmacéuticamente aceptables (Pág. 44, párr. [0001]).

En cuanto al documento D2 divulga una metodología que sugiere mutaciones específicas que permiten incrementar la resistencia a agregación de las proteínas, mediante la sustitución en residuos de aminoácidos. Específicamente se divulga que la mutación en el residuo 28 por Arg, incrementa la resistencia a la agregación

en el dominio del anticuerpo humano DP47, al compararse el correspondiente domino con Thr (Pág. 929, Col. 2, Párr. 2).

Cabe destacar que el documento D1 divulga las SEC ID NO: 114 y SEC ID NO: 115 correspondientes a los anticuerpos humanizados de conejo anti – TNF, denominados EP34min y EP34max respectivamente, las cuales difieren de las secuencias reclamadas en la reivindicación 1, en que se realizó una sustitución de Lys por Arg en la posición 47 y/o 50 del dominio variable (VL) que comprende el anticuerpo anti – TNF α de la solicitud.

Cabe destacar que la sustitución de una Lys por Arg en la posición 47 y/o 50 del domino variable de cadena ligera (VL), le proporciona al anticuerpo anti – TNF una reducción en la propensión para la agregación de este, como se evidencia en los ensayos de optimización de anticuerpo scFv anti – TNF α , denominado 34rFW1.4, para reducir la agregación y en los análisis de estabilidad de este anticuerpo optimizado (Ejemplos 1 y 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un anticuerpo anti – TNF α alternativo, que presente una reducción en la propensión para agregación, para hacerlo más estable y aumentar su actividad”.

Sin embargo, el documento D2 sugiere que mutaciones específicas permiten incrementar la resistencia a la agregación de las proteínas, mediante la sustitución en residuos de aminoácidos y evidencia que la sustitución específica en el residuo 28 por Arg, incrementa la resistencia a la agregación ácida en el dominio del anticuerpo humano DP47 (Pág. 929, Col. 2, Párr. 2). Adicionalmente cabe destacar que el documento D1 también se sugiere claramente este tipo de mutaciones en las posiciones 45 y/o 50 en el dominio variable de cadena ligera (VL) para la optimización de la estabilidad y solubilidad del anticuerpo EP43max (Pág. 63, ejemplo 4); por lo que una persona normalmente versada en la materia, tendría la motivación para remplazar una Lys por una Arg en las posiciones de aminoácidos sugeridas en el estado de la técnica, para reducir la propensión para la agregación de un anticuerpo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las sugerencias que destacan el rol de la arginina en la estabilización de anticuerpos para evitar la agregación de proteínas, divulgados en el documento D2, y las enseñanzas para la optimización de la estabilidad y solubilidad de anticuerpos anti – TNF α , divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 – 12, no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo anti – TNF α de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009/155723 A2	1 - 22	Novedad/Nivel inventivo
D2	KRISTOFFER F <i>et al.</i> , 2008. J. Mol. Biol, vol 376, pág. 926 – 931	1 - 12	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 2015-02-17

Elaboró: Mario Andres Forero

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon