

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogada
Alicia Lloreda R.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-032752- -00005-0000

Fecha: 2012-04-17 10:09:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	07-32752
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	05978
	Folios	014

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap.I	☐ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/GB2005/003562		
Pub. Internacional	WO 2006/030220		

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: 138 a 362	30/03/2007
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 25 a 38	30/03/2007
	Folios: 91 a 107	30/03/2007
	Folios: 363 a 373	30/03/2007
	Folios: 409 a 419	26/09/2007
<u>Figuras:</u>	Folios: 374 a 387	30/03/2007
<u>Prioridad:</u>	US 60/610.819	17/09/2004
	US 11/102.512	08/04/2005

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Composiciones monovalentes para el enlace de CD40L y métodos de uso".

El objeto de la presente solicitud es suministrar polipéptidos de anticuerpo que se enlazan monovalentemente a CD40L y métodos para antagonizar las interacciones CD40/CD40L.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de suministrar un anticuerpo que se una de forma monovalente y no multivalente a la molécula CD40.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio suministra polipéptidos de anticuerpo que conforman la región variable ligera que se une a CD40L y que en alguna modalidad puede unirse a otras regiones variables de especificidad diferente al CD40L.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: A61K 39/395; C07K 16/28.

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

El uso de las reivindicaciones 1 a 12 y 63 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de Patente

5.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

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

- 1) El polipéptido de anticuerpo reclamado en la reivindicación 13 debe ser definido a partir de su estructura completa, esto es, de la secuencia de la región variable sencilla (cadena pesada). La alusión a segmentos parciales de la molécula no permite definirla, menos aún cuando dicha alusión no establece ni siquiera todos los segmentos de unión (CDRs) de la misma o se refiere a porcentajes de identidad que dejan múltiples posibilidades de estructura del polipéptido reclamado que no tienen sustento en la descripción (reivindicaciones 13-14, 37-53. Lo mismo aplica para el antagonista definido en las reivindicaciones 53-62, entre otras);
- 2) La definición de las variantes del polipéptido del anticuerpo debe realizarse indicando las modificaciones específicas realizadas y las secuencias empleadas para obtener dicha conformación, las cuales deben tener pleno sustento de su actividad en la descripción, tal como están definidas actualmente carecen de concisión (reivindicaciones 14, 32, 37-58, 62);
- 3) Varias de las reivindicaciones se refieren al resultado a alcanzar con el polipéptido del anticuerpo, pero no definen la(s) características técnicas relacionadas con dicho resultado a alcanzar. Se recomienda eliminar dichas reivindicaciones ó incluir esta información como un preámbulo del objeto a reclamar (reivindicaciones 13, 15-19, 21, 27, 28, 30, 32, 34, 68 entre otras);
- 4) La composición de la reivindicación 64 debe ser caracterizada a partir de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos. Además las combinaciones reclamadas deben tener pleno sustento en la descripción demostrando su efecto. Lo mismo aplica para las reivindicaciones 73 a 76 que se refieren a un ligando;

- 5) La formulación farmacéutica reclamada en la reivindicación 65 debe hacer referencia al polipéptido reclamado en las reivindicaciones precedentes que definan la estructura completa del mismo;

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 las solicitudes prioritarias reivindicadas con la solicitud: 17/09/2004 y 08/04/2005.

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 01/68860	"Antibodies to human CD154"	20/09/2001
D2	Brams P. <i>et al</i> , International Immunopharmacology vol 1: 277-294	"A humanized anti-human CD154 monoclonal antibody blocks CD154-CD40 mediated human B cell activation"	Feb, 2001
D3	S. Muyldermans. Reviews in Molecular Biotechnology, vol. 74: 277-302	"Single domain camel antibodies: current status"	2001

Resumen de los documentos citados:

D1: Una molécula de unión a CD154, en particular un anticuerpo a CD154 humano, en el cual se definen las CDRs de cadena ligera y pesada (resumen).
<http://www.wipo.int/patentscope/search/en/search.jsf> ingresar WO0168860

D2: Anticuerpo humanizado anti-CD154, denominado IDEC-131 con una afinidad mejorada para CD154 ($K_d=5.6$ nM). Este anticuerpo bloquea la unión de CD154 a CD40 e inhibe la diferenciación de células B dependiente de células B (resumen, folio 460);

D3: La capacidad de unión al antígeno de los dominios variables pareados es establecida. Se describen los anticuerpos de camélidos y llamas, formados de una cadena pesada donde la cadena ligera es totalmente ausente. Este anticuerpo único interactúa con el antígeno por virtud de un solo dominio variable, denominado VHH (resumen, folio 469).

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 13 reclama un polipéptido de anticuerpo que es monovalente para el enlace a CD40L (gp39), en donde el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L.

La reivindicación 64 reclama una composición que comprende el polipéptido de la reivindicación 13 y un segundo polipéptido que se enlaza a un ligando diferente a CD40L.

De igual forma, el ligando reclamado en la reivindicación 68 comprende un primer dominio variable sencillo de anticuerpo que tiene una especificidad de enlace a un primer antígeno CD40L y un segundo dominio variable sencillo que tiene una actividad de enlace a un antígeno de superficie de célula presentadora de antígeno o un antígeno de superficie de célula T.

Teniendo en cuenta la variedad de anticuerpos existentes que se unen a CD40L (gp39), para la búsqueda de anterioridades sólo se tuvo en cuenta documentos que divulgaran la secuencia aminoácida de dicho anticuerpo y que tuvieran conformación monovalente.

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

Características esenciales Reivindicación 13	D1	D3
Polipéptido de anticuerpo	Anticuerpo anti-CD154 (resumen)	Anticuerpo de domino simple (resumen)
monovalente para el enlace a CD40L (gp39)	Molécula puede ser un dominio variable simple de cadena pesada (pág 2 línea 5)	Anticuerpos de camélido monovalentes (resumen), recombinantes con unión a diferentes moléculas (tabla 2)
el enlace de dicho polipéptido de anticuerpo a CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L	Antagoniza la unión de CD154 a CD40 (resumen)	

El documento WO 01/68860 (D1) divulga un anticuerpo que se une a CD154 (también conocida como gp39, CD40L) el cual es denominado ABI793 (resumen). Este anticuerpo antagoniza la unión de CD154 a CD40 y tiene una IC₅₀ de 75 ng/ml. D1 también divulga que este anticuerpo puede ser usado para tratar enfermedades autoinmunes (pág 15-16). Adicionalmente, este documento establece que el anticuerpo puede ser un dominio variable simple de cadena pesada (pág 2 líneas 5-7), sugiriendo entonces la unión monovalente del anticuerpo de la invención.

D1 divulga la composición que contiene dicho anticuerpo anti-CD154 y el método para producirlo (ver reivindicaciones). D1 también divulga un anticuerpo anti-CD40L de dominio sencillo (pág 2 líneas 5-7), combinado con anticuerpos que afectan la inmunomodulación, tales como MHC, CD28, CTLA4 (pág 17 D1).

La diferencia entre D1 y el polipéptido de la invención, es que D1 no divulga la conformación específica del anticuerpo monovalente con un dominio simple variable de cadena pesada.

El efecto que produce esta diferencia no resulta aparente puesto que ambos anticuerpos se unen a CD40L con una afinidad similar.

El problema técnico objetivo resuelto por la invención es proveer un anticuerpo contra CD40L de dominio sencillo.

Sin embargo, proveer dicho anticuerpo de dominio sencillo es un desarrollo evidente para la persona del oficio normalmente versada en la materia, lo anterior teniendo en cuenta que:

- En el estado de la técnica es conocida la estructura de los anticuerpos de dominio sencillo, tal como se evidencia de D3 (ver resumen D3);
- Se ha mostrado que estos anticuerpos tienen la misma afinidad por su antígeno que el anticuerpo correspondiente de estructura multivalente (ver resumen D3);
- Los anticuerpos recombinantes con afinidad a diferentes antígenos, con estructura sencilla ya han sido desarrollados (ver pág 286-290);
- El documento D1 ya había sugerido desarrollar el fragmento variable de cadena pesada del anticuerpo anti-CD40L, indicando la estructura base del mismo.

De esta manera, a partir de la información divulgada por D1 y D3 le permitía a la persona del oficio desarrollar la invención reclamada en la solicitud.

Por otra parte, el documento de Brams P. *et. al* (D2) divulga un fragmento Fab´1 del anticuerpo humanizado anti-CD154 con afinidad mejorada, denominado ldec-131 (ver resumen). D2 establece que el fragmento Fab´1, el cual es monovalente tiene una actividad biológica equivalente al anticuerpo completo (ver fig 8), con una IC₅₀ de 1µg/ml que corresponde a aproximadamente 20nM para el Fab. D2 también divulga la secuencia aminoácida de las regiones variables del anticuerpo (fig 1).

La diferencia entre el polipéptido reclamado en la solicitud y D2 esta dado por la secuencia aminoácida específica de la región variable.

Sin embargo, teniendo en cuenta que el polipéptido de la solicitud es definido por múltiples secuencias (SEQ N°7-82, y SEQ N°246-360) desde 85% de identidad, dicha diferencia entre D2 y el polipéptido de la solicitud resulta sutil, inclusive frente a la SEQ N°26 que corresponde al DOM8-24.

De esta manera, el polipéptido y la composición de la invención resulta obvio frente a la información divulgada en D2, haciendo que incumpla el artículo 18 de la D486.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/68860	13-76	Nivel inventivo
D2	Brams P. <i>et. al</i> , International Immunopharmacology vol 1: 277-294	13-76	Nivel inventivo
D3	S. Muyldermans. Reviews in Molecular Biotechnology, vol. 74: 277-302	13-76	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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito

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
18 ABR. 2012

Elaboró: N.Lamprea

Revisó: Jacqueline Alfonso 