

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogada
Alicia Lloreda R.

ASUNTO Radicación 07-32757
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 519
 Oficio **0 4 4 5 8**
 Folios 003

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP2005/009968
Pub. Internacional WO 2006/029879

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: 90 a 160	30/03/2007
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 166 a 173	30/03/2007
<u>Figuras:</u>	Folios: 224 a 234	30/03/2007
<u>Prioridad:</u>	EP 04022158.2	17/09/2004
	EP 04030546.8	23/12/2004

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: "Anticuerpos anti-OX40L".

El objeto de la presente solicitud es suministrar anticuerpos anti-OX40L humano que se unen a OX40 (también conocido como CD134).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de suministrar un anticuerpo alternativo que se una a OX40L.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio suministra un anticuerpo monoclonal que se une a OX40L que contiene un segmento Fc humano y no se une al factor C1q del complemento humano.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: A61K 39/395; C07K 16/46.

4. **No es invención** (Art 15 D 486 literal b)

Se realizó búsqueda de las secuencias SEQ N° 1 y SEQ N°2 del anticuerpo reclamado en la reivindicación 15 literal a), encontrando que la SEQ N°1 corresponde a la secuencia natural del humano para la inmunoglobulina kappa variable 1D-16 (*Homo sapiens* IGKV1D-16). De esta manera, dicha secuencia no es patentable y deberá retirarse de las secuencias reclamadas en la invención.

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

El objeto de la reivindicación 35 es un método de tratamiento y no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de las reivindicaciones 36 a 38 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

7. **De la solicitud de Patente**

7.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

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

- 1) El anticuerpo reclamado debe ser definido a partir de su estructura completo, esto es, de las secuencias de las regiones variables de la **cadena ligera y 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 (reivindicaciones 1, 22, 25, 41, 43, entre otras);
- 2) La definición del anticuerpo humanizado o quimérico debe realizarse indicando las modificaciones específicas realizadas y las secuencias empleadas para obtener dicha conformación (reivindicación 4);
- 3) Varias de las reivindicaciones se refieren al resultado a alcanzar con el anticuerpo, pero no definen la(s) características técnicas relacionadas con dicho resultado a alcanzar. Se recomienda eliminar dichas reivindicaciones (reivindicación 11-13, 26,40, entre otras);
- 4) Los anticuerpos definidos a partir de la línea celular (indicando la denominación de la mismas) deben ser reclamados como una reivindicación dependientes de aquella que defina la(s) estructura(s) del anticuerpo y deben hacer referencia es al número de depósito internacional (reivindicación 24);
- 5) Los métodos de producción del anticuerpo deben ser caracterizados a partir de las etapas específicas que poseen e indicar las modificaciones específicas realizadas al anticuerpo (reivindicaciones 26 y 40);

- 6) La molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleótida de la misma y hacer referencia a las) secuencia(s) del anticuerpo completo (reivindicación 28);
- 7) La composición de las reivindicaciones 32 a 34 debe ser caracterizada a partir de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos y eliminar las caracterizaciones a partir del uso de las mismas;
- 8) El kit reclamado en la reivindicación 39 esta conformado por un único elemento que ya había sido reclamado en las reivindicaciones precedentes, de esta manera dicha reivindicación parece referirse al uso dado a dichos elementos;

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

7. Unidad de invención (Art 25 D486)

Tal como manifestó la autoridad de búsqueda internacional, esta oficina encontró que la presente solicitud carece de unidad de invención. Se encontraron 7 grupos inventivos, definidos así:

- Grupo I. Anticuerpo que se une a OX40L, contiene una parte Fc derivada de humano y no se une al factor C1q del complemento. Reivindicaciones 1-14, 16-21 parcialmente, 25-39 parcialmente;
- Grupo II. Anticuerpo que se une a OX40L, que comprende una combinación de regiones variables. Dicha combinación da lugar a 9 anticuerpos diferentes. Reivindicación 15;
- Grupo III. Anticuerpo que se une a OX40L, comprende una CDR3 de cadena pesada de SEQ N°51-57. Reivindicación 22, 23;
- Grupo IV. Anticuerpo producido por la línea celular: LC.001, LC.005, LC.010, LC.019, LC.029, LC.033. Reivindicación 24. Solo tiene efecto las líneas LC.001 y LC.005;
- Grupo V. Método para modificar la secuencia CDR de cadena pesada (SEQ N°21-38) y/o una CDR de cadena ligera (SEQ N°39-57). Reivindicación 40;
- Grupo VI. Anticuerpo que se une a OX40L de la clase IgG1 humana con SEQ N°58, 62 ó 66 en cadena pesada. Reivindicación 41-44;
- Grupo VII. Anticuerpo que se une a OX40L de la clase IgG4 humana. Reivindicación 45.

Debe tenerse presente que algunos de estos grupos no tiene suficiente sustento en la descripción por cuanto la definición que dan al anticuerpo es incompleta (grupo III, IV y V). Adicionalmente, el concepto común de la solicitud no puede ser el hecho que sean anticuerpos que se unen a OX40L, por cuanto en el estado del arte dichos anticuerpos son conocidos (ver documento de Nohara, *et.al.*2001).

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones, e indicar la opción que haya elegido.

8. 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: 17/09/2004.

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	Nohara, <i>et. al.</i> Journal of Immunology, vol 166: 2108-2115	"Amelioration of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis with Anti-OX40 Ligand Monoclonal Antibody: A Critical Role for OX40 Ligand in Migration, But Not Development, of Pathogenic T Cells"	Feb/ 2001
D2	WO 99/58572	"Binding molecules derived from immunoglobulins which do not trigger complement mediated lysis"	18/11/1999

Resumen de los documentos citados:

D1: OX40 (CD134) y su ligando (OX40L) han sido implicados en la activación y migración de las células T. En este estudio se examina la contribución de estas moléculas contra la patogénesis de la encefalomiелitis autoinmune (EAE) por administrar un anticuerpo neutralizante contra OX40L (resumen, folio 269).

D2: Se divulgan moléculas de unión las cuales son polipéptidos recombinantes comprendiendo: i) un domino de unión capaz de unirse a una molécula blanco, y ii) un dominio efector teniendo una secuencia aminoácida sustancialmente homóloga a todo o parte del dominio constante de una cadena pesada de la inmunoglobulina humana (resumen);

<http://www.wipo.int/patentscope/search/en/search.jsf> ingresar WO9958572.

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Se realiza búsqueda y análisis de patentabilidad para el primer grupo inventivo (Grupo I) de la solicitud.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 de la solicitud reclama un anticuerpo caracterizado porque dicho anticuerpo se une al OX40L, contiene una parte Fc derivada de origen humano y no se une al factor C1q del complemento.

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

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo ó polipéptido recombinante de unión
anticuerpo se une al OX40L	anticuerpo murino se une al OX40L (resumen; pág 2109 columna izq)	
contiene una parte Fc derivada de origen humano y no se une al factor C1q del complemento		Todo o parte del dominio constante (Fc) es de origen humano y no se une al factor C1q del complemento (resumen)

El documento de Nohara *et. al.* (D1) divulga la actividad del OX40L en la patogénesis de encefalomiелitis autoinmune, dentro de la experimentación realizada se usan anticuerpos murinos anti-OX40L. Este documento da sugerencias de la utilidad de los anticuerpos anti-OX40L pues divulga la actividad de OX40L en la migración de

células T patogénicas al sistema nervioso central (SNC) y la reactivación de las mismas en el SNC (pág 2110 columna der).

La diferencia entre D1 y la materia reclamada en la solicitud en estudio, es que el anticuerpo de la solicitud tiene una parte Fc de origen humano y no se une al factor C1q del complemento, mientras que el anticuerpo de D1 el segmento Fc es de origen murino y se une al factor C1q.
El efecto de este cambio es que el anticuerpo no induce la lisis celular o la liberación de citoquinas.

Por tanto, a la luz de D1 el problema técnico objetivo resuelto por la solicitud es suministrar un anticuerpo que se una a OX40L y no se una al C1q del complemento.

Sin embargo, las modificaciones que dan lugar a que la región Fc de un anticuerpo tipo IgG no se una al factor C1q del complemento, habían sido divulgadas en WO 99/58572 (D2). Este documento divulga los tipos de IgG que se unen al complemento, mencionando IgG1, IgG2 e IgG3 e indicando que la forma IgG4 humana no se une al complemento (pág 2-4 de D2). Adicionalmente, D2 divulga las mutaciones de la secuencia de aminoácido responsables de modificar la interacción de IgG con el factor C1q del complemento (pág 10 de D2).

Adicionalmente, la información divulgada en D2 esta dirigida a cualquier molécula de unión a una proteína blanco, tal como es un anticuerpo. Esto es demostrado con los ejemplos de D2 los cuales emplean dichas modificaciones en diversos tipos de polipéptidos y anticuerpos.

De esta manera, a partir de los anticuerpos divulgados en D1 la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera podido realizar las modificaciones a la región Fc e interacción del factor C1q del complemento expuesta en D2, para obtener anticuerpos que no estimularan la respuesta inflamatoria y sean útiles para tratar dichas patologías.

Así las cosas, a partir de la información divulgada en D1 y D2 la invención en estudio del grupo I de la solicitud resulta obvia e incumple el artículo 18 de la D486.

Adicionalmente, esta oficina realizó búsqueda de las secuencias SEQ N° 1 y SEQ N°2 del anticuerpo reclamado en la reivindicación 15 literal a), encontrando que la SEQ N°1 corresponde a la secuencia natural del humano para la inmunoglobulina kappa variable 1D-16 (*Homo sapiens* IGKV1D-16). Como se mencionó en el numeral 4 de este concepto, dicha secuencia no es patentable.

9. Conclusión

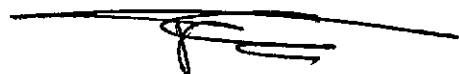
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Nohara, et.al. Journal of Immunology, vol 166: 2108-2115	1-14, 16-21 parcialmente, 25-39 parcialmente,	Nivel inventivo
D2	WO 99/58572	1-14, 16-21 parcialmente, 25-39 parcialmente	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
21 MAR. 2012

Elaboró: N.Lamprea NLB.
Revisó: Jacqueline Alfonso OLH