

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
 Bogotá, D.C.,

Abogada
 ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	07-58600
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	7 <u>07600</u>

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☐ Capítulo II ☒
No. Solicitud Internacional	PCT/GB2005/004599		
Fecha de Presentación Internacional	30/Noviembre/2005		

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:	Folios 82 a 287	8/Junio/2007
	Folios 475 a 680	5/Febrero/2009
Reivindicaciones:	Folios 288 a 296	8/Junio/2007
	Folios 376 a 384	27/Septiembre/2007
	Folios 681 a 689	5/Febrero/2009
Dibujos:	Folios 297 a 338	8/Junio/2007
Listado de Secuencias:	Folios 339 a 340	8/Junio/2007
	Folios 394 a 474	5/Febrero/2009
Prioridad:	US 60/632,361	2/Diciembre/2004
	GB 0511019.2	31/Mayo/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 la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones aceptadas

Se acepta el nuevo capítulo descriptivo (Folios 475 a 680) y listado de secuencias (Folios 394 a 474) porque no se amplía el objeto de la Solicitud.

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Anticuerpos de dominio biespecífico dirigidos a albúmina de suero y GLP-1 o PYY".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de modificar el GLP-1 y otros péptidos insulínotropicos para proporcionar una duración más prolongada de la acción *in vivo*, al tiempo que mantengan su baja toxicidad y ventajas terapéuticas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una fracción de fármaco que contiene fracciones X' y Y', en donde X' es GLP-1 o un análogo de él; y Y' es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/46.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio carece de concisión porque utiliza las expresiones "un agente insulínotropico", "un análogo de él", "un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina", "un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina", "un fármaco de polipéptido", "un objetivo", "un polipéptido que contiene desde uno hasta aproximadamente 100 residuos de aminoácido", "uno o más fármacos diferentes", "condiciones apropiadas para la expresión", "un fragmento de anticuerpo", "un antígeno", "un péptido similar al glucagón", "un análogo de exendina", "una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga con respecto a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 157 o 159", "donde el análogo de GLP-1 difiere de SEQ ID NO: 157 o SEQ ID NO: 159 en no más de 6 aminoácidos", "un agente anti saciedad", "un análogo de PYY", "una fracción de proteína que contiene un sitio de enlace a antígeno", "una fracción de proteína simple", "un ácido nucleico recombinante", "una construcción de ácido nucleico", "una célula hospedera", lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

Para las expresiones "un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina", "un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina", "un polipéptido que contiene desde uno hasta aproximadamente 100 residuos de aminoácido", "un fragmento de anticuerpo", "un péptido similar al glucagón", "una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga con respecto a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 157 o 159", "donde el análogo de GLP-1 difiere de SEQ ID NO: 157 o SEQ ID NO: 159 en no más de 6 aminoácidos", "una fracción de proteína que contiene un sitio de enlace a antígeno", "una fracción de proteína simple", "un ácido nucleico recombinante", "una construcción de ácido nucleico", no se definen las secuencias de aminoácidos o nucleótidos. Se recuerda al solicitante que un polipéptido y una molécula de ácido nucleico se definen por sus secuencias de aminoácidos y nucleótidos, respectivamente. En el caso de un anticuerpo, éste se debe caracterizar por la

secuencia de aminoácidos de las regiones variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera.

En las expresiones "un agente insulínico", "un análogo de él", "un fármaco de polipéptido", "un objetivo", "uno o más fármacos diferentes", "un análogo de exendina", "un agente anti saciedad", "un análogo de PYY", los fármacos se definen por su función y no por sus características estructurales que de forma inequívoca permita distinguir una molécula como tal.

La reivindicación 42 no es concisa porque reclama combinaciones del fármaco de las reivindicaciones 1, 6, 12 y 23 con múltiples fármacos como antagonista de MC3R/MC4R, hormonas estimuladoras de melanocitos, agonistas de NPY Y2, entre otros, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Por demás se recuerda al solicitante que esta manera de reclamar no es apropiada, porque el segundo componente se está definiendo por su función o uso, lo cual no define inequívocamente un ingrediente activo como tal. Además en la descripción si bien se nombran, no se evidencia un efecto técnico generado por la combinación reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, disminución de dosis, disminución de efectos secundarios etc. Por lo tanto se sugiere al solicitante eliminar esta reivindicación del alcance del pliego reivindicatorio porque no encuentra soporte en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 6, 9, 12, 23, 32, 33, 40, 41, 44, utilizan las expresiones "que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero", "donde el antígeno actúa para aumentar la vida media del conjugado o fusión de fármaco *in vivo*", "que tiene una constante de disociación (K_d) desde 1 nM hasta 500 μ M para SA", "el dominio específico para SA se enlaza a SA en un análisis de enlace de ligando estándar con una IC50 desde 1 nM hasta 500 μ M", "que tiene un $t_{1/2}$ alfa de entre 1 y 6 horas", "que tiene un $t_{1/2}$ beta de entre 12 y 60 horas", que son resultados a alcanzar y no definen al fármaco porque la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales o estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

El capítulo reivindicatorio no es claro cuando se utiliza el término "aproximadamente", el cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 5 no es clara cuando se utiliza la expresión "en donde en y o cada Y contiene (...)". Se sugiere hacer la aclaración necesaria.

La reivindicación 6 no es clara porque utiliza la expresión "que contiene fracciones X' y Y'". No es claro el tipo de fusión, la cual debe estar caracterizada por su secuencia de aminoácidos.

La reivindicación 15 no es clara porque no se define la naturaleza de la "fracción enlazante". Se reitera al solicitante definir un péptido por su secuencia de aminoácidos.

Las reivindicaciones 18, 19 y 50 no son claras porque utiliza el término "una construcción". Se sugiere aclarar si se refiere al término "vector", el cual debe estar definido por su secuencia de nucleótidos.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

1° Una fusión de fármaco que tiene la fórmula: a-(X)_{n1}-b-(Y)_{n2}-c-(Z)_{n3}-d ó a-(Z)_{n3}-b-(Y)_{n2}-c-(X)_{n1}-d, en donde X es un agente insulínico o un análogo de él; Y es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero; Z es un fármaco de polipéptido que tiene especificidad de enlace para un objetivo; a, b, c y d son independientemente un polipéptido que contiene desde uno hasta aproximadamente 100 residuos de aminoácido o está ausente; n1 es desde uno hasta aproximadamente 10; n2 es desde uno hasta aproximadamente 10; y n3 es desde cero hasta aproximadamente 10. Reivindicaciones 1 – 5 y parcialmente las reivindicaciones 18 – 21, 22, 32 y 37 – 42.

2° Una fracción de fármaco que contiene fracciones X' y Y', en donde X' es GLP-1 o un análogo de él; y Y' es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero. Reivindicaciones 6 – 11 y parcialmente las reivindicaciones 18 – 21, 22, 23 – 31, 34 – 36, 43 – 47, 48 y 49 - 53.

3° Un conjugado de fármaco que contiene un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero; GLP-1 o un análogo de él que está unido covalentemente a dicho V_H o V_L. Reivindicaciones 12 – 17, y parcialmente las reivindicaciones 23 – 31, 34 – 36 y 43.

No se guarda un concepto común inventivo porque los Grupos 1 – 3 están dirigidos a moléculas estructuralmente diferentes, correspondientes a una fusión de fármaco, una fracción de fármaco y un conjugado de fármaco. Igualmente, la fracción de fármaco del Grupo Inventivo 2 eran conocidos a partir de las enseñanzas de D1 y D2, por lo que las características técnicas especiales de las moléculas no se encuentran unidas por un concepto común inventivo

Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

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: Diciembre 2 de 2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0246227	GLP-1 fusion proteins	13/Junio/2002
D2	WO03002609	Ligand	9/Enero/2003

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20020613&CC=WO&NR=0246227A2&KC=A2 divulga una fusión de fármaco que comprende un agente insulínico como GLP-1 o análogos de GLP-1
Expediente 07-58600 1er Art 45

y un fragmento Fc de una inmunoglobulina o albúmina, para incrementar el tiempo de vida medio en plasma de GLP-1 (Pág. 2, línea 31 a Pág. 3, línea 2; Pág. 4, línea 34; Pág. 5, líneas 12-24; Pág. 37, líneas 18-21 y reivindicación 27).

D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030109&CC=WO&NR=03002609A2&KC=A2 divulga un ligando dual-específico que comprende un primer dominio capaz de unirse a una molécula blanco y un segundo dominio capaz de unirse a albúmina de suero humana para extender la vida media del ligando (Pág. 10, líneas 27-33).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 2

La **reivindicación 6** consiste en una fusión de fármaco que contiene fracciones X' y Y', en donde X' es GLP-1 o un análogo de él; y Y' es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero.

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

Características esenciales	D1	D2
Una fusión de fármaco que contiene fracciones X' y Y' , en donde X' es GLP-1 o un análogo de él; y	Una fusión de fármaco que comprende un agente insulínico como GLP-1 o análogos de GLP-1 (Pág. 4, línea 34)	Una fusión de fármaco que comprende una proteína de uso terapéutico (Pág. 9, líneas 10-14)
Y' es un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V _H) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero, o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V _L) que tiene especificidad de enlace para albúmina de suero;	Un fragmento Fc de inmunoglobulina o albúmina (reivindicación 27)	Un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V _H) o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V _L) que tienen especificidad de enlace para albúmina de suero humana (Pág. 10, líneas 27-33)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque:

D1 divulga una fusión de fármaco que comprende un agente insulínico como GLP-1 o análogos de GLP-1 como GLP-1(7-36)OH o Exendina-4 (Pág. 4, línea 34) y un fragmento Fc de inmunoglobulina o albúmina, para incrementar el tiempo de vida medio en plasma de la fusión GLP-1 (Pág. 5, líneas 12-24, Pág. 37, líneas 18-21 y reivindicación 27). D1 igualmente enseña que GLP-1 está fusionado al fragmento de anticuerpo vía un péptido de unión rico en glicina o que comprende la secuencia [Gly- Gly- Gly- Gly-Ser]_n, donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (Pág. 4, líneas 25-30). D1 también divulga que la fusión de fármaco puede contener dos agentes insulínicos de la estructura [GLP-1]-Fc-[GLP-1] (Pág. 4, líneas 12-30).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y la fusión de fármaco de D1 consiste en que D1 no menciona que el fragmento de anticuerpo corresponde a un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tienen especificidad de enlace para albúmina de suero.

D2 divulga una fusión de fármaco en forma de un ligando dual-específico que comprende un primer dominio capaz de unirse a una molécula blanco (Pág. 9, líneas 10-14) y un segundo dominio que corresponde a un fragmento de un anticuerpo como un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) capaz de unirse a albúmina de suero humana para extender la vida media del ligando (Pág. 10, líneas 27-33). D2 igualmente enseña una composición farmacéutica que comprende la fusión de fármaco y un portador aceptable farmacéuticamente, diluyente o excipiente (Pág. 12, líneas 15-17).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y la fusión de fármaco de D2 consiste en que D2 no menciona que la proteína de uso terapéutico corresponde a GLP-1.

El efecto que logra el incluir un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) que tienen especificidad de enlace para albúmina de suero es que permite obtener una fusión de fármaco de péptidos insulíntrópicos con una duración más prolongada de la acción *in vivo*.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la fusión de fármaco de las fórmulas reclamadas en esta solicitud porque no parecen presentar una duración más prolongada de la acción *in vivo* de GLP-1, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de modificaciones alternativas del péptido insulíntrópico GLP-1 para mejorar el tiempo de vida media *in vivo*.

Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba una fusión de fármaco que comprende un agente insulíntrópico como GLP-1 o análogos de GLP-1 como GLP-1(7-36)OH o Exendina-4 (Pág. 4, línea 34) y un fragmento Fc de inmunoglobulina o albúmina, para incrementar el tiempo de vida medio en plasma de la fusión GLP-1 (Pág. 5, líneas 12-24, Pág. 37, líneas 18-21 y reivindicación 27) y que D2 muestra que una fusión de fármaco en forma de un ligando dual-específico que comprende un primer dominio capaz de unirse a una molécula blanco (Pág. 9, líneas 10-14) y un segundo dominio que corresponde a un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H) o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) capaz de unirse a albúmina de suero humana para extender la vida media del ligando (Pág. 10, líneas 27-33), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, utilizar un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) o un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) capaz de unirse a albúmina de suero humana, para modificar la fusión de fármaco del péptido insulíntrópico GPL-1 de D1, para obtener más fusiones de GLP-1 con una vida media *in vivo* prolongada.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 6 y sus dependientes 7 – 11, y en las reivindicaciones 18 – 21, 22, 23 – 31, 34 – 36, 43 – 47, 48 y 49 – 53 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

9. Conclusión

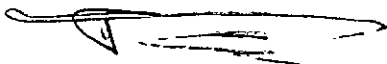
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0246227	6 – 11, 18 – 31, 34 – 36 y 43 – 53	Nivel Inventivo
D2	WO03002609	6 – 11, 18 – 31, 34 – 36 y 43 – 53	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 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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 19 DE MAYO 2012

Elaborado por: Juan David Moncaleano P
Revisado por: Consuelo Leguizamón 