

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-110749- -8	FECHA: 2015-08-03 16:15:18
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 15
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLORED A RICAURTE

Asunto: Radicación: 14-110749- -8
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio: 9345
Folios: 15

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/US2012/061690				
Fecha de Presentación Internacional	24/10/2012				

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:	14-110749-00000-0000	22/Mayo/2014
Reivindicaciones:	14-110749-00000-0000	22/Mayo/2014
	14-110749-00007-0000	22/Julio/2015
Dibujos:	14-110749-00000-0000	22/Mayo/2014
Secuencias:	14-110749-00000-0000	22/Mayo/2014
Oposiciones VITALIS	14-110749-00003-0000	05/Noviembre/2014
S.A.C.I:	14-110749-00005-0000	13/Febrero/2015
Respuesta Oposiciones:	14-110749-00006-0000	25/Mayo/2015
Prioridad:	US 61/550,587	24/Octubre/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. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el 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 la presente solicitud se estudiarán las 21 reivindicaciones del radicado N°14-110749-00007-0000, ya que el solicitante canceló las tasas de presentación, modificación y de reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “Inmunoenlazadores dirigidos contra el TNF”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener proteínas de enlace a TNF- α y para la prevención o el tratamiento de enfermedades inmunológicas agudas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una nueva familia de proteínas de enlace, proteínas de enlace injertadas con CDR, proteínas de enlace humanizadas y fragmentos de las mismas, capaces de enlazarse al TNF- α con alta afinidad y neutralizarlo.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/24, C07K 16/46

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. La reivindicaciones 1 y 2 no son claras debido a que hacen referencia a una proteína de enlace que comprende una región variable de cadena pesada o una región variable de cadena ligera respectivamente, pero dichas regiones son definidas en términos de múltiples secuencias para sus CDRs, por lo que no es posible determinar a que CDR específico corresponde cada secuencia y por ende no es posible tener certeza de la estructura de la misma, además dicha proteína de enlace (que se asimila como un anticuerpo) no se encuentra correctamente caracterizada estructuralmente ya que no se menciona su estructura completa si se tiene en cuenta que solo se mencionan los CDRs para la cadena liviana o para la cadena pesada en cada reivindicación. Se recuerda al solicitante que la estructura completa incluye: las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. Adicionalmente se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales dentro de las cuales se encuentra la secuencia completa de la proteína de unión por lo cual la reivindicación 1 no está correctamente estructurada, como si lo están (realizando las modificaciones respectivas de claridad arriba mencionadas) las reivindicaciones 3 y 10. Esto mismo aplica para la reivindicación 4 que hace referencia a una proteína de enlace que comprende dos regiones VH y dos regiones VL la cual asimila como un anticuerpo biespecífico pero, no se referencian las secuencias de aminoácidos de las cuatro cadenas de la proteína reclamada y no se encuentra sustento en la descripción para una realización de anticuerpos biespecíficos (Págs. 87 a 225 Radicado N° 14-110749-00000-0000).
2. Las reivindicaciones 6 a 9 no son claras debido a que hacen referencia a una proteína de enlace pero esta se define mediante las expresiones: “*modula una función biológica*”, “*neutraliza TNF- α* ”, “*disminuye la habilidad...*”, “*reduce uno o más de:...*” “*tiene una constante de velocidad...*” o “*tiene una constante de disociación...*” que constituyen resultados a alcanzar y no definen al proteína de enlace, puesto que 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, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

3. La reivindicación 10 no es concisa debido a que hace referencia a una proteína de enlace que comprende una secuencia de aminoácidos para la región variable de cadena pesada seleccionada de 612 posibles secuencias y para la región variable de cadena liviana seleccionada de 437 posibles secuencias, pero todas estas secuencias no han sido evaluadas en los ejemplos divulgados en la descripción por lo cual no se encuentran sustentadas. Se recomienda restringir la invención a aquellas realizaciones que tengan debido sustento en los ejemplos.
4. Las reivindicaciones 11 y 13 no se encuentran sustentadas en la descripción debido a que hace referencia a una proteína de enlace o una proteína de enlace conjugada, pero todas las realizaciones mencionadas no han sido probadas en los ejemplos divulgados en la descripción (Págs. 87 a 225 Radicado N° 14-110749-00000-0000) ya que dichos ejemplos tienen sustento únicamente para inmunoglobulinas y proteínas scFV, así como tampoco existe sustento para los conjugados con agentes terapéuticos en ninguna realización.
5. Las reivindicaciones 14 y 15 no son claras debido a que hacen referencia a un ácido nucleico o a un vector, pero estos no se encuentran caracterizados estructuralmente. Se recuerda al solicitante que cualquiera de las macromoléculas mencionadas debe ser caracterizada por su secuencia completa de nucleótidos, la cual además debe ser adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO y referenciada por el mismo en cada reivindicación que la mencione.
6. La reivindicación 16 no es clara debido a que hace referencia a una célula hospedera pero esta no se encuentra definida en términos de una línea celular, por lo cual podría entenderse como parte de un organismo completo y por ende asimilarse como una exclusión a la patentabilidad. Se recomienda definir adecuadamente el objeto para evitar reclamar materia no patentable.
7. La reivindicación 17 no es clara debido a que se encabeza como un método para producir una proteína pero este no se define mediante una serie de etapas en que debiera realizarse, ya que comprende un único paso esencial general que comprende cultivar la célula huésped. Se sugiere, entonces, definir el procedimiento por sus características esenciales, estructurales o los pasos necesarios del mismo para la producción de la proteína.
8. La reivindicación 18 no es clara, debido a que hace referencia a una composición farmacéutica que comprende la proteína de enlace, pero dicha composición no se define por la totalidad de sus componentes ni por las proporciones de los mismos. Se sugiere hacer las correcciones necesarias.
9. Las reivindicaciones 19 a 21 no son claras debido a que incluyen la expresión “al menos” que es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminarla o sustituirla por un término preciso o un rango concreto. Además dichas reivindicaciones son redundantes ya que reclaman el mismo método redactado de forma diferente. Se sugiere unificar dichas reivindicaciones para evitar reclamar el mismo objeto en varias reivindicaciones.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a al menos 6 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- Grupo 1: Una célula hospedera que contiene vector que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína de unión, el ácido nucleico o la proteína de enlace capaz de enlazarse al TNF- α humano, caracterizada porque comprende: (a) una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3, (b) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEC ID NO: 4 o SEQ ID NO: 5 (c) una región variable de cadena pesada (Región VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 575, 577, 558, 37, 654, 741, 48, 673, 752, 38, 50, 539, 742, 754, 52, 551, 756, 53, 591, 757, 564, 610, 40, 583, 744, 638, 42, 521, 746, 43, 594, 747, 44, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 604, 748, 753, 758, 759, 760, 761, 762, 578, 39, 538, 743, 500, 620, 632, 592, 570, 663, 568, 526, 618, 546, 605, 569, 623, 666, 549, 614, 561, 574, 509, 523, 563, 599, 517, 596, 653, 641, 535, 656, 519, 537, 497, 664, 515, 665, 532, 543, 631, 585, 655, 510, 544, 593, 672, 554, 502, 584, 646, 616, 621, 571, 513, 566, 520, 34, 619, 738, 522, 511, 615, 607, 668, 527, 499, 643, 557, 581, 659, 650, 662, 36, 640, 740, 45, 590, 749, 46, 47, 629, 750, 751, 528, 514, 524, 589, 624, 626, 603, 533, 562, 498, 504, 612, 675, 608, 587, 660, 636, 597, 536, 545, 555, 559, 516, 556, 525, 633, 550, 637, 518, 572, 541, 548, 573, 534, 547, 644, 553, 600, 552, 617, 661, 601, 630, 622, 512, 613, 611, 652, 639, 648, 649, 669, 35, 540, 739, 609, 602, 496, 671, 530, 505, 51, 579, 755, 634, 565, 658, 642, 41, 657, 745, 580, 625, 606, 508, 576, 582, 647, 645, 501, 651, 595, 598, 667, 670, 635, 674, 531, 506, 507, 542, 560, 627, 529, 567, 586, 628, 588 o 503, y (d) una región variable de cadena liviana (región VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 421, 429, 280, 395, 412, 438, 313, 434, 373, 464, 456, 299, 397, 338, 460, 487, 352, 322, 317, 452, 319, 326, 327, 354, 272, 286, 291, 419, 405, 427, 443, 284, 378, 415, 348, 375, 380, 278, 401, 318, 409, 333, 285, 343, 463, 294, 424, 287, 369, 325, 436, 307, 426, 432, 451, 476, 363, 408, 444, 282, 407, 430, 410, 457, 346, 310, 387, 413, 440, 383, 435, 276, 311, 350, 447, 406, 425, 320, 301, 349, 431, 374, 403, 324, 372, 417, 275, 293, 344, 315, 351, 428, 446, 339, 314, 296, 376, 271, 331, 461, 490, 357, 450, 288, 359, 381, 475, 495, 439, 323, 437, 418, 306, 398, 416, 302, 453, 466, 283, 305, 273, 316, 391, 277, 281, 377, 371, 400, 465, 312, 356, 492, 304, 394, 336, 411, 474, 353, 321, 388, 370, 402, 328, 420, 334, 470, 367, 442, 399, 379, 385, 340, 303, 392, 337, 308, 368, 433, 364, 441, 335, 414, 274, 386, 345, 292, 468, 341, 458, 489, 330, 329, 355, 342, 472, 362, 393, 267, 268, 270, 269, 493, 454, 488, 396, 422, 290, 298, 445, 279, 477, 423, 300, 365, 449, 347, 384, 332, 360, 382, 289, 358, 361, 473, 295, 390, 455, 469, 309, 366, 297, 459, 467, 494, 404, 389, 448, 462, 491, 471, 25, 1074 o 31, el método para producir dicha proteína o para determinar la presencia de TNF α y la composición farmacéutica que comprende dicha proteína.
- Grupo 2: Una célula hospedera que contiene vector que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína de unión, el ácido nucleico o la proteína de enlace capaz de enlazarse al TNF- α humano, caracterizada porque comprende: (a) una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3, (b) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEC ID NO: 4 o SEQ ID NO: 5 (c) una región variable de cadena pesada (Región VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 943, 1057, 950, 1059, 951, 1053, 1060, 955, 1062, 944, 1055, 947, 1056, 953, 952, 1054, 945, 956, 941, 954, 1061, 948, 942, 928, 1077, 829, 930, 872, 911, 861, 852, 871, 938, 893, 908, 927, 883, 926, 867, 922, 937, 856, 916, 931, 859, 874, 862, 873, 881, 879, 860, 869, 885, 857, 877, 898, 896, 918, 865, 904, 868, 923, 878, 886, 899, 940, 917, 939, 929, 888, 934, 935, 875, 890, 853, 901, 884, 891, 858, 880, 863, 870, 882, 910, 855, 889, 887, 903, 866, 900, 864, 876, 854, 921, 892, 897, 936, 803, 824, 895, 827, 830, 800, 837, 912, 833, 838, 823, 850, 925, 806, 815, 920, 801, 845, 805, 807, 818, 832, 820, 848, 836, 907, 843, 802, 913, 808, 835, 915, 932, 894, 804, 828, 822, 849, 851, 811, 814, 841, 906, 844, 810, 933, 816, 834, 905, 842, 847, 839, 840, 812, 821, 831, 809, 813, 826, 817, 846, 914, 924, 825, 919, 902, 819, 909,

946, 1058 y 949 y (d) una región variable de cadena liviana (región VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 421, 429, 280, 395, 412, 438, 313, 434, 373, 464, 456, 299, 397, 338, 460, 487, 352, 322, 317, 452, 319, 326, 327, 354, 272, 286, 291, 419, 405, 427, 443, 284, 378, 415, 348, 375, 380, 278, 401, 318, 409, 333, 285, 343, 463, 294, 424, 287, 369, 325, 436, 307, 426, 432, 451, 476, 363, 408, 444, 282, 407, 430, 410, 457, 346, 310, 387, 413, 440, 383, 435, 276, 311, 350, 447, 406, 425, 320, 301, 349, 431, 374, 403, 324, 372, 417, 275, 293, 344, 315, 351, 428, 446, 339, 314, 296, 376, 271, 331, 461, 490, 357, 450, 288, 359, 381, 475, 495, 439, 323, 437, 418, 306, 398, 416, 302, 453, 466, 283, 305, 273, 316, 391, 277, 281, 377, 371, 400, 465, 312, 356, 492, 304, 394, 336, 411, 474, 353, 321, 388, 370, 402, 328, 420, 334, 470, 367, 442, 399, 379, 385, 340, 303, 392, 337, 308, 368, 433, 364, 441, 335, 414, 274, 386, 345, 292, 468, 341, 458, 489, 330, 329, 355, 342, 472, 362, 393, 267, 268, 270, 269, 493, 454, 488, 396, 422, 290, 298, 445, 279, 477, 423, 300, 365, 449, 347, 384, 332, 360, 382, 289, 358, 361, 473, 295, 390, 455, 469, 309, 366, 297, 459, 467, 494, 404, 389, 448, 462, 491, 471, 25, 1074 o 31, el método para producir dicha proteína o para determinar la presencia de TNF α y la composición farmacéutica que comprende dicha proteína.

- Grupo 3: Una célula hospedera que contiene vector que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína de unión, el ácido nucleico o la proteína de enlace capaz de enlazarse al TNF- α humano, caracterizada porque comprende: (a) una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3, (b) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEC ID NO: 4 o SEQ ID NO: 5 (c) una región variable de cadena pesada (Región VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 575, 577, 558, 37, 654, 741, 48, 673, 752, 38, 50, 539, 742, 754, 52, 551, 756, 53, 591, 757, 564, 610, 40, 583, 744, 638, 42, 521, 746, 43, 594, 747, 44, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 604, 748, 753, 758, 759, 760, 761, 762, 578, 39, 538, 743, 500, 620, 632, 592, 570, 663, 568, 526, 618, 546, 605, 569, 623, 666, 549, 614, 561, 574, 509, 523, 563, 599, 517, 596, 653, 641, 535, 656, 519, 537, 497, 664, 515, 665, 532, 543, 631, 585, 655, 510, 544, 593, 672, 554, 502, 584, 646, 616, 621, 571, 513, 566, 520, 34, 619, 738, 522, 511, 615, 607, 668, 527, 499, 643, 557, 581, 659, 650, 662, 36, 640, 740, 45, 590, 749, 46, 47, 629, 750, 751, 528, 514, 524, 589, 624, 626, 603, 533, 562, 498, 504, 612, 675, 608, 587, 660, 636, 597, 536, 545, 555, 559, 516, 556, 525, 633, 550, 637, 518, 572, 541, 548, 573, 534, 547, 644, 553, 600, 552, 617, 661, 601, 630, 622, 512, 613, 611, 652, 639, 648, 649, 669, 35, 540, 739, 609, 602, 496, 671, 530, 505, 51, 579, 755, 634, 565, 658, 642, 41, 657, 745, 580, 625, 606, 508, 576, 582, 647, 645, 501, 651, 595, 598, 667, 670, 635, 674, 531, 506, 507, 542, 560, 627, 529, 567, 586, 628, 588 y 503 y (d) una región variable de cadena liviana (región VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 27, 33, 59, 763, 1076, 69, 773, 695, 737, 689, 690, 733, 717, 693, 707, 736, 731, 72, 776, 694, 688, 68, 772, 726, 735, 692, 716, 725, 60, 764, 70, 73, 774, 777, 699, 721, 66, 770, 713, 729, 730, 63, 767, 710, 64, 768, 715, 65, 769, 708, 61, 765, 704, 62, 766, 722, 676, 724, 679, 683, 711, 678, 681, 714, 734, 705, 727, 685, 687, 706, 677, 691, 712, 700, 709, 698, 702, 67, 771, 701, 682, 71, 775, 680, 684, 719, 718, 696, 703, 723, 732, 728, 686, 720, 697, 84, 91, 1045, 1063, 1070, 1012, 973, 997, 87, 1047, 1066, 994, 1041, 977, 1037, 1034, 1028, 960, 1050, 1048, 85, 1042, 1064, 1013, 1033, 1008, 1019, 86, 1043, 1065, 1049, 965, 1020, 1030, 959, 1078, 966, 983, 88, 90, 1044, 1067, 1069, 963, 998, 1004, 1015, 1022, 971, 1040, 985, 1051, 1032, 1039, 969, 976, 1016, 958, 1002, 995, 970, 972, 93, 1072, 993, 1006, 1029, 1036, 984, 989, 1027, 957, 1005, 974, 1024, 1026, 1017, 1007, 964, 979, 982, 980, 1000, 975, 1001, 978, 991, 1018, 1023, 1003, 1035, 996, 987, 1010, 1021, 961, 988, 89, 1046, 1068, 92, 1052, 1071, 1038, 981, 1014, 1009, 1011, 992, 1031, 986, 968, 990, 1025, 967, 962 o 999, el método para producir dicha proteína o para determinar la presencia de TNF α y la composición farmacéutica que comprende dicha proteína.

- Grupo 4: Una célula hospedera que contiene vector que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína de unión, el ácido nucleico o la proteína de enlace capaz de enlazarse al TNF- α humano, caracterizada porque comprende: (a) una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3, (b) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEC ID NO: 4 o SEQ ID NO: 5 (c) una región variable de cadena pesada (Región VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 575, 577, 558, 37, 654, 741, 48, 673, 752, 38, 50, 539, 742, 754, 52, 551, 756, 53, 591, 757, 564, 610, 40, 583, 744, 638, 42, 521, 746, 43, 594, 747, 44, 49, 54, 55, 56, 57, 58, 604, 748, 753, 758, 759, 760, 761, 762, 578, 39, 538, 743, 500, 620, 632, 592, 570, 663, 568, 526, 618, 546, 605, 569, 623, 666, 549, 614, 561, 574, 509, 523, 563, 599, 517, 596, 653, 641, 535, 656, 519, 537, 497, 664, 515, 665, 532, 543, 631, 585, 655, 510, 544, 593, 672, 554, 502, 584, 646, 616, 621, 571, 513, 566, 520, 34, 619, 738, 522, 511, 615, 607, 668, 527, 499, 643, 557, 581, 659, 650, 662, 36, 640, 740, 45, 590, 749, 46, 47, 629, 750, 751, 528, 514, 524, 589, 624, 626, 603, 533, 562, 498, 504, 612, 675, 608, 587, 660, 636, 597, 536, 545, 555, 559, 516, 556, 525, 633, 550, 637, 518, 572, 541, 548, 573, 534, 547, 644, 553, 600, 552, 617, 661, 601, 630, 622, 512, 613, 611, 652, 639, 648, 649, 669, 35, 540, 739, 609, 602, 496, 671, 530, 505, 51, 579, 755, 634, 565, 658, 642, 41, 657, 745, 580, 625, 606, 508, 576, 582, 647, 645, 501, 651, 595, 598, 667, 670, 635, 674, 531, 506, 507, 542, 560, 627, 529, 567, 586, 628, 588 o 503 y (d) una región variable de cadena liviana (región VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 27 o 29, el método para producir dicha proteína o para determinar la presencia de TNF α y la composición farmacéutica que comprende dicha proteína.
- Grupo 5: Una célula hospedera que contiene vector que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína de unión, el ácido nucleico o la proteína de enlace capaz de enlazarse al TNF- α humano, caracterizada porque comprende: (a) una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3, (b) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEC ID NO: 4 o SEQ ID NO: 5 (c) una región variable de cadena pesada (Región VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 943, 1057, 950, 1059, 951, 1053, 1060, 955, 1062, 944, 1055, 947, 1056, 953, 952, 1054, 945, 956, 941, 954, 1061, 948, 942, 928, 1077, 829, 930, 872, 911, 861, 852, 871, 938, 893, 908, 927, 883, 926, 867, 922, 937, 856, 916, 931, 859, 874, 862, 873, 881, 879, 860, 869, 885, 857, 877, 898, 896, 918, 865, 904, 868, 923, 878, 886, 899, 940, 917, 939, 929, 888, 934, 935, 875, 890, 853, 901, 884, 891, 858, 880, 863, 870, 882, 910, 855, 889, 887, 903, 866, 900, 864, 876, 854, 921, 892, 897, 936, 803, 824, 895, 827, 830, 800, 837, 912, 833, 838, 823, 850, 925, 806, 815, 920, 801, 845, 805, 807, 818, 832, 820, 848, 836, 907, 843, 802, 913, 808, 835, 915, 932, 894, 804, 828, 822, 849, 851, 811, 814, 841, 906, 844, 810, 933, 816, 834, 905, 842, 847, 839, 840, 812, 821, 831, 809, 813, 826, 817, 846, 914, 924, 825, 919, 902, 819, 909, 946, 1058 o 949 y (d) una región variable de cadena liviana (región VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 27, 33, 59, 763, 1076, 69, 773, 695, 737, 689, 690, 733, 717, 693, 707, 736, 731, 72, 776, 694, 688, 68, 772, 726, 735, 692, 716, 725, 60, 764, 70, 73, 774, 777, 699, 721, 66, 770, 713, 729, 730, 63, 767, 710, 64, 768, 715, 65, 769, 708, 61, 765, 704, 62, 766, 722, 676, 724, 679, 683, 711, 678, 681, 714, 734, 705, 727, 685, 687, 706, 677, 691, 712, 700, 709, 698, 702, 67, 771, 701, 682, 71, 775, 680, 684, 719, 718, 696, 703, 723, 732, 728, 686, 720, 697, 84, 91, 1045, 1063, 1070, 1012, 973, 997, 87, 1047, 1066, 994, 1041, 977, 1037, 1034, 1028, 960, 1050, 1048, 85, 1042, 1064, 1013, 1033, 1008, 1019, 86, 1043, 1065, 1049, 965, 1020, 1030, 959, 1078, 966, 983, 88, 90, 1044, 1067, 1069, 963, 998, 1004, 1015, 1022, 971, 1040, 985, 1051, 1032, 1039, 969, 976, 1016, 958, 1002, 995, 970, 972, 93, 1072, 993, 1006, 1029, 1036, 984, 989, 1027, 957, 1005, 974, 1024, 1026, 1017, 1007, 964, 979, 982, 980, 1000, 975, 1001,

978, 991, 1018, 1023, 1003, 1035, 996, 987, 1010, 1021, 961, 988, 89, 1046, 1068, 92, 1052, 1071, 1038, 981, 1014, 1009, 1011, 992, 1031, 986, 968, 990, 1025, 967, 962 o 999, el método para producir dicha proteína o para determinar la presencia de TNF α y la composición farmacéutica que comprende dicha proteína.

- Grupo 6: Una célula hospedera que contiene vector que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína de unión, el ácido nucleico o la proteína de enlace capaz de enlazarse al TNF- α humano, caracterizada porque comprende: (a) una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 3, (b) una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de la SEC ID NO: 4 o SEQ ID NO: 5 (c) una región variable de cadena pesada (Región VH) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 943, 1057, 950, 1059, 951, 1053, 1060, 955, 1062, 944, 1055, 947, 1056, 953, 952, 1054, 945, 956, 941, 954, 1061, 948, 942, 928, 1077, 829, 930, 872, 911, 861, 852, 871, 938, 893, 908, 927, 883, 926, 867, 922, 937, 856, 916, 931, 859, 874, 862, 873, 881, 879, 860, 869, 885, 857, 877, 898, 896, 918, 865, 904, 868, 923, 878, 886, 899, 940, 917, 939, 929, 888, 934, 935, 875, 890, 853, 901, 884, 891, 858, 880, 863, 870, 882, 910, 855, 889, 887, 903, 866, 900, 864, 876, 854, 921, 892, 897, 936, 803, 824, 895, 827, 830, 800, 837, 912, 833, 838, 823, 850, 925, 806, 815, 920, 801, 845, 805, 807, 818, 832, 820, 848, 836, 907, 843, 802, 913, 808, 835, 915, 932, 894, 804, 828, 822, 849, 851, 811, 814, 841, 906, 844, 810, 933, 816, 834, 905, 842, 847, 839, 840, 812, 821, 831, 809, 813, 826, 817, 846, 914, 924, 825, 919, 902, 819, 909, 946, 1058 o 949 y (d) una región variable de cadena liviana (región VL) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 27 o 29, el método para producir dicha proteína o para determinar la presencia de TNF α y la composición farmacéutica que comprende dicha proteína.

Por otra parte, no todas las secuencias reclamadas en los grupos inventivos se encuentran sustentadas en la descripción, ya que no existe evidencia experimental que confirme el efecto técnico asociado para todas ellas. Las secuencias que se encuentran soportadas en los resultados evaluados en los ejemplos de la descripción son las SEQ ID NO: 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 738, 739, 657, 743, 746, 741, 747, 638, 69, 64, 62, 50, 45, 764 y 756.

Los grupos inventivos [1 a 6] comprenden materia que no tiene ninguna relación estructural esto se determinó mediante un alineamiento de las secuencias reclamadas de la región variable de la cadena pesada (Archivo anexo Excel tablas 1 y 2) y de la región variable de la cadena liviana (Archivo anexo Excel tabla 3). Debido a que las secuencias no tienen una estructura común de la cual puedan ser derivadas todas las variables y que el único concepto común la unión a TNF- α no se considera inventivo puesto que ya ha sido divulgado previamente en el estado de la técnica según los documentos D1 y D2, se considera que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, encontrándose (4) invenciones en las reivindicaciones.

Adicionalmente la solicitud hace referencia a más de seis grupos en razón a que las secuencias que no comparten estructura común de la cadena pesada (SEQ ID NO: 1073 y 1075) pueden combinarse con cada una de las opciones de cadena liviana, así mismo las secuencias que no comparten estructura común con las de la cadena liviana (SEQ ID NO: 23) pueden combinarse con cada una de las opciones de cadena pesada.

Los grupos de secuencias que comparten una estructura común son los siguientes:

Para las regiones variables de la cadena pesada:

SEQ ID NO: 575, 577, 558, 37, 654, 741, 48, 673, 752, 38, 50, 539, 742, 754, 52, 551, 756, 53, 591, 757, 564, 610, 40, 583, 744, 638, 42, 521, 746, 43, 594, 747, 44, 49, 54, 55, 56, 57,

58, 604, 748, 753, 758, 759, 760, 761, 762, 578, 39, 538, 743, 500, 620, 632, 592, 570, 663, 568, 526, 618, 546, 605, 569, 623, 666, 549, 614, 561, 574, 509, 523, 563, 599, 517, 596, 653, 641, 535, 656, 519, 537, 497, 664, 515, 665, 532, 543, 631, 585, 655, 510, 544, 593, 672, 554, 502, 584, 646, 616, 621, 571, 513, 566, 520, 34, 619, 738, 522, 511, 615, 607, 668, 527, 499, 643, 557, 581, 659, 650, 662, 36, 640, 740, 45, 590, 749, 46, 47, 629, 750, 751, 528, 514, 524, 589, 624, 626, 603, 533, 562, 498, 504, 612, 675, 608, 587, 660, 636, 597, 536, 545, 555, 559, 516, 556, 525, 633, 550, 637, 518, 572, 541, 548, 573, 534, 547, 644, 553, 600, 552, 617, 661, 601, 630, 622, 512, 613, 611, 652, 639, 648, 649, 669, 35, 540, 739, 609, 602, 496, 671, 530, 505, 51, 579, 755, 634, 565, 658, 642, 41, 657, 745, 580, 625, 606, 508, 576, 582, 647, 645, 501, 651, 595, 598, 667, 670, 635, 674, 531, 506, 507, 542, 560, 627, 529, 567, 586, 628, 588 y 503

O las SEQ ID NO: 943,1057, 950, 1059, 951, 1053, 1060, 955, 1062, 944, 1055, 947, 1056, 953, 952, 1054, 945, 956, 941, 954, 1061, 948, 942, 928, 1077, 829, 930, 872, 911, 861, 852, 871, 938, 893, 908, 927, 883, 926, 867, 922, 937, 856, 916, 931, 859, 874, 862, 873, 881, 879, 860, 869, 885, 857, 877, 898, 896, 918, 865, 904, 868, 923, 878, 886, 899, 940, 917, 939, 929, 888, 934, 935, 875, 890, 853, 901, 884, 891, 858, 880, 863, 870, 882, 910, 855, 889, 887, 903, 866, 900, 864, 876, 854, 921, 892, 897, 936, 803, 824, 895, 827, 830, 800, 837, 912, 833, 838, 823, 850, 925, 806, 815, 920, 801, 845, 805, 807, 818, 832, 820, 848, 836, 907, 843, 802, 913, 808, 835, 915, 932, 894, 804, 828, 822, 849, 851, 811, 814, 841, 906, 844, 810, 933, 816, 834, 905, 842, 847, 839, 840, 812, 821, 831, 809, 813, 826, 817, 846, 914, 924, 825, 919, 902, 819, 909, 946, 1058 y 949

Para la región variable de la cadena liviana: SEQ ID NO: 421, 429, 280, 395, 412, 438, 313, 434, 373, 464, 456, 299, 397, 338, 460, 487, 352, 322, 317, 452, 319, 326, 327, 354, 272, 286, 291, 419, 405, 427, 443, 284, 378, 415, 348, 375, 380, 278, 401, 318, 409, 333, 285, 343, 463, 294, 424, 287, 369, 325, 436, 307, 426, 432, 451, 476, 363, 408, 444, 282, 407, 430, 410, 457, 346, 310, 387, 413, 440, 383, 435, 276, 311, 350, 447, 406, 425, 320, 301, 349, 431, 374, 403, 324, 372, 417, 275, 293, 344, 315, 351, 428, 446, 339, 314, 296, 376, 271, 331, 461, 490, 357, 450, 288, 359, 381, 475, 495, 439, 323, 437, 418, 306, 398, 416, 302, 453, 466, 283, 305, 273, 316, 391, 277, 281, 377, 371, 400, 465, 312, 356, 492, 304, 394, 336, 411, 474, 353, 321, 388, 370, 402, 328, 420, 334, 470, 367, 442, 399, 379, 385, 340, 303, 392, 337, 308, 368, 433, 364, 441, 335, 414, 274, 386, 345, 292, 468, 341, 458, 489, 330, 329, 355, 342, 472, 362, 393, 267, 268, 270, 269, 493, 454, 488, 396, 422, 290, 298, 445, 279, 477, 423, 300, 365, 449, 347, 384, 332, 360, 382, 289, 358, 361, 473, 295, 390, 455, 469, 309, 366, 297, 459, 467, 494, 404, 389, 448, 462, 491, 471, 25, 1074 y 31

O las SEQ ID NO: 27, 33, 59, 763, 1076, 69, 773, 695, 737, 689, 690, 733, 717, 693, 707, 736, 731, 72, 776, 694, 688, 68, 772, 726, 735, 692, 716, 725, 60, 764, 70, 73, 774, 777, 699, 721, 66, 770, 713, 729, 730, 63, 767, 710, 64, 768, 715, 65, 769, 708, 61, 765, 704, 62, 766, 722, 676, 724, 679, 683, 711, 678, 681, 714, 734, 705, 727, 685, 687, 706, 677, 691, 712, 700, 709, 698, 702, 67, 771, 701, 682, 71, 775, 680, 684, 719, 718, 696, 703, 723, 732, 728, 686, 720, 697, 84, 91, 1045, 1063, 1070, 1012, 973, 997, 87, 1047, 1066, 994, 1041, 977, 1037, 1034, 1028, 960, 1050, 1048, 85, 1042, 1064, 1013, 1033, 1008, 1019, 86, 1043, 1065, 1049, 965, 1020, 1030, 959, 1078, 966, 983, 88, 90, 1044, 1067, 1069, 963, 998, 1004, 1015, 1022, 971, 1040, 985, 1051, 1032, 1039, 969, 976, 1016, 958, 1002, 995, 970, 972, 93, 1072, 993, 1006, 1029, 1036, 984, 989, 1027, 957, 1005, 974, 1024, 1026, 1017, 1007, 964, 979, 982, 980, 1000, 975, 1001, 978, 991, 1018, 1023, 1003, 1035, 996, 987, 1010, 1021, 961, 988, 89, 1046, 1068, 92, 1052, 1071, 1038, 981, 1014, 1009, 1011, 992, 1031, 986, 968, 990, 1025, 967, 962, 999,

O las SEQ ID NO: 27 y 29

Los porcentajes de identidad de las secuencias que presentan una estructura común se resaltan en negrilla en las tablas 1,2 y 3 (Ver archivo anexo Excel).

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

6. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de VITALIS S.A.C.I

1. El opositor afirma que esta solicitud pretende obtener patente para proteínas de unión al antígeno, pero dichas moléculas no se definen específicamente mediante sus características técnicas estructurales debido a que se presenta un larga serie de posibles secuencias de dominios variables siendo posible incluir una de las múltiples secuencias en cualquiera de los 9 CDRs en anticuerpos comunes por lo que no es posible para un técnico reproducir la invención. Además argumenta que la definición de región determinante de complementariedad (CDR) no cumple con los criterios de claridad al no identificar cuál de las secuencias obedece a cada región y teniendo en cuenta que la cantidad de anticuerpos o proteínas de unión se pueden combinar para construir proteínas con diferentes funcionalidades o actividades.
2. El opositor sostiene que la reivindicación 1 menciona secuencias de aminoácidos de la cadena pesada mientras que la reivindicación 2 reclama de forma independiente secuencias de la cadena ligera de la proteína sin tener en cuenta que la estructura de ambos dominios es distinta para la formación de una inmunoglobulina, por lo que cada brazo sería capaz de armar una proteína completamente diferente con una actividad distinta a la reclamada lo que además impide establecer los límites
3. El opositor argumenta que los anticuerpos se definen a través de características funcionales como constantes de asociación velocidad de disociación y efecto técnico de enlazamiento, por lo que dichas referencias no definen los mismos ya que pueden incluir una generalidad de biomoléculas que pueden presentar las mismas características sin que esto implique que han sido desarrolladas por el solicitante.
4. Por otra parte el opositor menciona que la cantidad de cambios en residuos de aminoácidos da lugar a una cantidad indeterminada de moléculas que presentan actividades diferentes, lo cual da lugar a varios conceptos inventivos contradiciendo el artículo 25 de la Decisión 486, por lo que la solicitud no obedece a un único concepto inventivo.
5. Adicionalmente el opositor argumenta que la solicitud hace referencia a métodos de tratamiento en sus reivindicación 19 a 29 y que la solicitud solo presenta soporte para un anticuerpo anti-TNF alfa con la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 22 y la región variable de cadena liviana SEQ ID NO: 23 y que no existe evidencia de una función particular de este con relación a los anticuerpos divulgados en el estado de la técnica.
6. Finalmente el opositor traslada las anterioridades WO 20047050683 que describe diferentes anticuerpos neutralizantes anti-TNF-alfa y definen su afinidad al TNF alfa humano y de macaco, menciona el opositor que a pesar de que dicho documento difiere en los CDRs no se divulga un efecto técnico sorprendente para los anticuerpos reclamados. La anterioridad: WO97/29131 que describe diferentes anticuerpos D2E7 que corresponde al principio activo de la molécula ADALIMUMAB, donde se

caracteriza la afinidad in vivo e in vitro de la potencia de neutralización sobre el TNF- α , así como el efecto terapéutico del anticuerpo en modelos murinos transgénicos que padecen artritis

Respuestas del Solicitante

En respuesta a los argumentos del opositor, específicamente en cuanto a las objeciones de claridad y concisión realizadas a la reivindicación 1, el solicitante argumenta que dicha reivindicación define claramente la proteína de enlace mediante secuencias específicas en la región variable de cadena pesada (región VH) con sus secuencias de aminoácidos soportadas en la descripción. Dice además que sería imparcial limitar la invención únicamente a una SEQ ID NO específica dejando de lado otras secuencias que aportan a la construcción de diferentes proteínas

En referencia al argumento del opositor acerca de que las reivindicaciones 6-9 y 11-13 que incluyen resultados a alcanzar, el solicitante argumenta que las reivindicaciones aportan características esenciales de la invención contribuyendo a la calidad y concisión del capítulo reivindicatorio así como mencionando detalles relevantes que dan solución al problema técnico y que por lo tanto, no constituyen resultados a alcanzar ya que su invención proporciona una nueva familia de proteínas de enlace capaces de enlazarse al TNF- α con alta afinidad y de neutralizarlo.

En relación a la objeción de opositor acerca de las reivindicaciones 19 a 29 que comprenden métodos de tratamiento que carecen de aplicación industrial, el solicitante menciona que dichas reivindicaciones serán eliminadas o modificadas durante el trámite de patentabilidad y posteriormente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con 21 reivindicaciones correspondiente al radicado N° 14-110749-00007-0000 en el cual las antiguas reivindicaciones 19 a 25 y 29 del radicado N° 14-110749-00000-0000 han sido eliminadas.

Finalmente frente a los argumentos acerca de la falta de nivel inventivo de acuerdo a los documentos WO2004/050683 A2 y WO 97/29137, el solicitante sostiene que los señalamientos hechos por el opositor con respecto a la invención reclamada no están fundamentados ya que ninguno de estos documentos contiene la misma materia que se pretende proteger la cual se refiere a una familia específica de proteínas de enlace capaces de enlazarse a TNF- α y que por lo tanto dichos argumentos no desvirtúan la patentabilidad de las proteínas de enlace ya que ninguno de estos documentos puede anticipar de manera obvia las proteínas de enlace particulares de la invención.

Respuesta del Examinador Técnico

Este despacho acepta el nuevo capítulo reivindicatorio del radicado N° 14-110749-00007-0000, modificado voluntariamente por el solicitante donde de acuerdo con el opositor se eliminan las reivindicaciones 19 a 25 y 29 del radicado 14-110749-00000-0000 que se referían a métodos de tratamiento, que constituyen objetos excluidos de patentabilidad de acuerdo con el literal d del Art 20 de la Decisión 486.

Frente a los argumentos del opositor relacionados con la ausencia de claridad en la definición de CDRs específicos o de la estructura de las proteínas de unión, este despacho concuerda en que no es claro en las reivindicaciones la definición de CDRs específicos y en que la reivindicación independiente 1 no define de manera total la estructura de la proteína de unión al antígeno (ni por sus 6 CDRs y/o por sus regiones variables de cadena pesada y liviana) por lo cual no es clara como se mencionó anteriormente.

En relación al argumento del opositor acerca de la inclusión de resultados a alcanzar en las reivindicaciones, este despacho concuerda con que las reivindicaciones 6 a 9 pretenden definir la proteína de unión a partir de resultados a alcanzar y por esta razón no son claras.

En cuanto al argumento del opositor acerca de múltiples posibilidades en las secuencias que se alejan de un concepto común inventivo y su consecuente carencia de unidad de invención, este despacho está de acuerdo con dichas observaciones, ya que no todas las secuencias reclamadas tienen una identidad estructural que les permite corresponder a un concepto común y que dicho concepto común como se verá más adelante en el análisis de nivel inventivo ya ha sido anticipado. Además se permite recordarle al solicitante que no todas las secuencias reclama han sido evaluadas en los ejemplos divulgados en la solicitud por lo cual los grupos inventivos carecen de sustento.

Frente a las anterioridades presentadas por el opositor, solo se tendrá en cuenta en el examen de patentabilidad el documento WO2004/050683 A2 el cual afecta el nivel inventivo de la solicitud. En cuanto al documento WO 97/29137 no se tendrá en cuenta en el análisis de nivel inventivo debido a que se encontró otro documento más reciente que también soporta lo dicho en este análisis.

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: 24 de octubre de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2004/050683	"Antibodies directed to tumor necrosis factor and uses thereof"	17/Junio/2004

El documento D1¹ divulga proteínas aisladas, anticuerpos o porciones de unión al antígeno de los mismos, los cuales se unen al factor de necrosis tumoral- alfa (TNF- α) y las composiciones relacionadas basadas en dichos anticuerpos y moléculas. Este documento también divulga las composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos, tanto como los métodos terapéuticos y de diagnóstico en los cuales se emplean estos anticuerpos (Pág. 1, Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Una proteína de enlace que comprende al menos una región variable de la cadena pesada (región VH), caracterizada porque comprende: (...)"* (Radicado N° 14-110749-00007-0000)

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

Características esenciales	D1
Una proteína de enlace que comprende al menos una región variable de la cadena pesada (región VH), caracterizada porque comprende: (a) las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de cualquiera de las SEC ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34-58, 74-83, 94-266, 478- 486, 496-675, 738-762, 778-956, 1053-1062, 1073, 1075 y 1077; o (b) cualquiera de las SEC ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34-58, 74-83, 94-266, 478-486, 496-675, 738-762, 778-956, 1053-1062, 1073, 1075 y 1077	Un anticuerpo humano monoclonal que se une específicamente al factor de necrosis tumoral alfa y comprende una región determinante de complementariedad (CDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos "SYNMH" (Pág. 93, Rev. 1) comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR2) que tiene la secuencia de aminoácidos "VFWSNGSFKYWANSVKG" (Pág. 93, Rev. 2) y comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR3) que tiene la secuencia de aminoácidos "EVESAMGGFYNGMNV" (Pág. 93, Rev. 3)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo humano monoclonal que se une

1 En línea: <https://www.google.com/patents/WO2004050683A2?cl=en>

específicamente al factor de necrosis tumoral alfa y comprende una región determinante de complementariedad (CDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos “SYNMH” (Pág. 93, Rev. 1) comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR2) que tiene la secuencia de aminoácidos “VFWSNGSFKYWANSVKG” (Pág. 93, Rev. 2) y comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada (CDR3) que tiene la secuencia de aminoácidos “EVESAMGGFYNGMNV” (Pág. 93, Rev. 3) , dicho anticuerpo monoclonal comprende una secuencia de aminoácidos para la cadena pesada SEQ ID NO: 70 (Pág. 93, Rev. 4) y comprende una región determinante de complementariedad de la cadena liviana (CDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos “RASEGFRFNLG” (Pág. 93, Rev. 6), una región determinante de complementariedad de cadena liviana (CDR2) que tiene la secuencia de aminoácidos “AASTLES” (Pág. 93, Rev. 7) y una región determinante de complementariedad de cadena liviana (CDR3) que tiene la secuencia de aminoácidos “LEHKSYPWLW” (Pág. 93, Rev. 8) dicho anticuerpo comprende una cadena liviana con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 52 (Pág. 95, Rev. 30). En una realización se incluyen composiciones que incluyen un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable (Págs. 3 y 4, Párr. [0020]). En donde los anticuerpos descritos pueden ser empleados en la preparación de un medicamento para el tratamiento efectivo de la apoptosis inducida por factor de necrosis tumoral en el que dicho anticuerpo se une específicamente a TNF-alfa, también se describen anticuerpos monoclonales relacionados que se unen a TNF-alfa y afectan su función y que tienen la capacidad de neutralizar a TNF-alfa *in vitro* e *in vivo* o la capacidad de inhibir la apoptosis inducida por esta molécula (Págs. 4 y 5, Párr. [0027-28]), en una realización preferida los anticuerpos descritos tienen afinidades muy altas (K_d) capaces de unirse al TNF-alfa con un K_d menor que 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} o 10^{-14} (Pág. 5, Párr. [0029]).

Por otra parte D1 divulga anticuerpos biespecíficos o bifuncionales que constituyen híbridos artificiales que tienen dos pares de cadenas livianas y dos pares de cadenas pesadas y por ende dos diferentes sitios de unión (Pág. 30, Párr. [0116]), dichos anticuerpos pueden ser generados de tal manera que comprendan (i) dos anticuerpos uno con especificidad a TNF-alfa y un segundo anticuerpo con especificidad a una segunda molécula, (ii) un anticuerpo sencillo que tiene una cadena específica para TNF-alfa y una segunda cadena específica para otra molécula o (iii) una anticuerpo de cadena sencilla que tenga especificada para TNF-alfa y para otra molécula (Pág. 33, Párr. [0129]). Adicionalmente se menciona que los anticuerpos Anti-TNF-alfa pueden conjugarse con agentes terapéuticos, que pueden ser una toxina o un radioisótopo (Pág. 8, Párr. [0042]) por ejemplo se puede emplear un anticuerpo anti-TNF-alfa completamente humano el cual es etiquetado a través de la conjugación con biotina o con avidina- peroxidasa de rábano (HRP) (Pág. 91, Párr. [0249]), se incluyen además las moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican cualquiera de los anticuerpos descritos, los vectores que contienen dichos ácidos nucleicos o las células huésped transformadas con dichos vectores y los métodos para producir un anti-TNF-alfa que comprenden cultivar una célula huésped bajo las condiciones apropiadas en las cuales se expresa el ácido nucleico para producir el anticuerpo seguido de la recuperación del anticuerpo (Pág. 7, Párr. [0036]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo de D1 consiste en que la proteína de unión de la solicitud comprende las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la cadena pesada de cualquiera de las SEC ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34-58, 74-83, 94-266, 478- 486, 496-675, 738-762, 778-956, 1053-1062, 1073, 1075 y 1077; o cualquiera de las SEC ID NOs: 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34-58, 74-83, 94-266, 478-486, 496-675, 738-762, 778-956, 1053-1062, 1073, 1075 y 1077.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dichas tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada en razón a que no se suministra la estructura completa de la proteína de unión reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede

formular así: “cómo modificar el anticuerpo de unión a TNF-alfa conocido en D1 para obtener una proteína de unión alternativa”.

Sin embargo, un anticuerpo humano monoclonal que se une específicamente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Pág. 93, Rev. 1) ya ha sido divulgado previamente en D1 que divulga un anticuerpos que pueden ser empleados en la preparación de un medicamento para el tratamiento efectivo de la apoptosis inducida por factor de necrosis tumoral en el que dicho anticuerpo se une específicamente a TNF-alfa, así como anticuerpos monoclonales relacionados que se unen a TNF-alfa afectando su función y que tienen la capacidad de neutralizar a TNF-alfa *in vitro* e *in vivo* o la capacidad de inhibir la apoptosis inducida por esta molécula (Págs. 4 y 5, Párr. [0027-28]), en una realización preferida los anticuerpos descritos tienen afinidades muy altas (Kd) capaces de unirse al TNF-alfa con un Kd menor que 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} o 10^{-14} (Pág. 5, Párr. [0029]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, emplearía anticuerpos monoclonales anti TNF- α con CDRs de la cadena pesada alternativos a los divulgados en el documento D1, los cuales pueden ser generados por metodologías ampliamente conocidas en el estado de la técnica que permiten la generación de anticuerpos anti-TNF-alfa de alta afinidad², para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 18 no adicionan características técnicas que hagan inventiva la proteína de unión de la reivindicación 1. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

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

La reivindicación 19 consiste en “*Un método para determinar la presencia de TNF- α o un fragmento del mismo en una muestra de prueba mediante un inmunoensayo, caracterizado porque (...)*” (Radicado N° 14-110749-00007-0000)

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

Características esenciales	D1
Un método para determinar la presencia de TNF- α o un fragmento del mismo en una muestra de prueba mediante un inmunoensayo, caracterizado porque, el inmunoensayo comprende poner en contacto a muestra de prueba con al menos una proteína de enlace o fragmentos de las mismas, de acuerdo con la reivindicación 3, y al menos una etiqueta detectable	Un método para medir el nivel de factor de necrosis tumoral alfa en una muestra de un paciente que comprende contactar un anti-TNF-alfa con una muestra biológica de un paciente y detectar el nivel de dicho anticuerpo y la muestra de TNF-alfa (Pág. 96, Rev. 44)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque divulga un método para medir el nivel de factor de necrosis tumoral alfa en una muestra de un paciente que comprende contactar un anti-TNF-alfa con una muestra biológica de un paciente y detectar el nivel de dicho anticuerpo y la muestra de TNF-alfa (Pág. 96, Rev. 44). Adicionalmente se ilustran ejemplos en los cuales los anti TNF-alfa fueron incubados en placas de 96 pozos cubiertas toda la noche con 0.5 μ g/ml de GST-TNF- α Humano y que posteriormente el anticuerpo enlazante fue detectado empleando un anticuerpo secundario anti-IgG humano de cabra conjugado a HRP (Pág. 62, Párr. [0217]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 19 y el documento D1 consiste en que el método de la solicitud comprende una proteína de enlace o fragmentos de la misma de acuerdo con la reivindicación 3.

2 En línea: <http://www.google.com/patents/US20060024308>

El efecto técnico asociado a un método de detección que comprende la proteína de enlace de acuerdo con la reivindicación 3 es que permite una unión con alta especificidad y afinidad al TNF-alfa con constantes de disociación (KD) entre 10^{-7} M; a 10^{-13} M.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el método que comprende el anticuerpo conocido en el documento D1 para proveer un método que emplee una proteína de unión alternativa”.

Sin embargo, un método para medir el nivel de factor de necrosis tumoral alfa en una muestra de un paciente (Pág. 96, Rev. 44) ya ha sido divulgado previamente en D1, dicho método comprende anticuerpos que pueden ser empleados en la preparación de un medicamento para el tratamiento efectivo de la apoptosis inducida por factor de necrosis tumoral en el que los anticuerpos monoclonales relacionados que se unen específicamente a TNF-alfa afectando su función y tienen la capacidad de neutralizar a TNF-alfa in vitro e in vivo o la capacidad de inhibir la apoptosis inducida por esta molécula (Págs. 4 y 5, Párr. [0027-28]), en una realización preferida los anticuerpos descritos tienen afinidades muy altas (Kd) capaces de unirse al TNF-alfa con un Kd menor que 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} o 10^{-14} (Pág. 5, Párr. [0029]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría anticuerpos monoclonales anti TNF- α con CDRs de la cadena pesada alternativos a los divulgados en el documento D1, que pueden ser generados por metodologías ampliamente conocidas en el estado de la técnica que permiten la generación de anticuerpos anti-TNF-alfa de alta afinidad², en el método allí divulgado, para llegar al objeto de la reivindicación 19 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 20 y 21 no adicionan características técnicas que hagan inventiva la proteína de unión de la reivindicación 19. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

La reivindicación 19 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2004/050683	1 – 21	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 2015-08-11

Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación:						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		"anti-TNF-alpha antibodies"				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		C07K 16/24				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Google patents		Espacenet		WIPO		USPTO
NCBI		The lens				
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	29/04/14	WO 2004/050683 A2	1-3, 5, 6-29	NI	X	
		WO 97/29131 A1	1-3, 5, 6-29	NI		X
		US 2006/024308 A1	1-3, 5, 6-29	NI	X	
		WO 2011/127141 A1	1-3, 5, 6-29	NI		X
USPTO	No se ha realizado	NA	NA	NA	NA	NA
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495		US 7754859/ SEQ ID NO: 132				
		91%, 95%, 94%				
69, 64, 62, 764		US 7923011/ SEQ ID NO: 42				
		94%, 93%				

CRITERIOS DE BÚSQUEDA / UNIDAD DE INVENCION (Pantallazos)

El soporte del análisis de unidad de invención se encuentra anexo en un archivo de Excel.

RID	U0CNYBKZ015 (Expires on 07-12 05:01 am)	Database Name	pat
Query ID	IdlQuery_72869	Description	Protein sequences derived from the Patent division of GenBank
Description	SEQ_ID_NO_487	Program	BLASTP 2.2.32+ ▶ Citation
Molecule type	amino acid		
Query Length	108		

Other reports: [▶ Search Summary](#) [\[Taxonomy reports\]](#) [\[Distance tree of results\]](#) [\[Multiple alignment\]](#)

DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search

RID UOCNYBKZ015 (Expires on 07-12 05:01 am)

Query ID	Id Query_72869
Description	SEQ_ID_NO_487
Molecule type	amino acid
Query Length	108

Database Name	pat
Description	Protein sequences derived from the Patent division of GenBank
Program	BLASTP 2.2.32+ Citation

Other reports: [► Search Summary](#) [\[Taxonomy reports\]](#) [\[Distance tree of results\]](#) [\[Multiple alignment\]](#)

New DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search [Go](#)

Graphic Summary

☐ Show Conserved Domains

Putative conserved domains have been detected, click on the image below for detailed results.

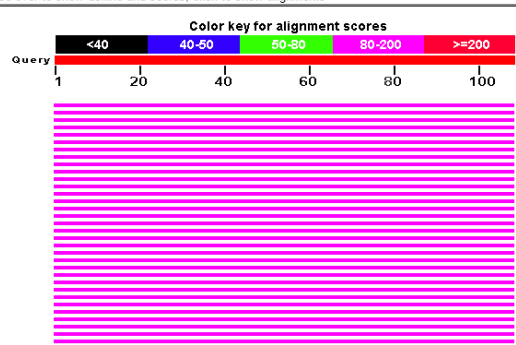
Query seq. EIVLTQSPDFQSVTPKEKYITITCRASQSIGNTLHWYQKQPDQSPKLLIKHYQSQSVSGVPSRFGSGSGDTFLTINSLEAADAATYCHOKVSSPSTFGGKTKVEIK

Superfamilies Ig superfamily

Multi-domains IG like

Distribution of 106 Blast Hits on the Query Sequence

Mouse-over to show define and scores. click to show alignments



SEQ ID NO 488

RID U0D38DU5014 (Expires on 07-12 05:08 am)

Query ID	Id Query_83543
Description	SEQ_ID_NO_488
Molecule type	amino acid
Query Length	107

Database Name	pat
Description	Protein sequences derived from the Patent division of GenBank
Program	BLASTP 2.2.32+ ▶ Citation

Other reports: [► Search Summary](#) [\[Taxonomy reports\]](#) [\[Distance tree of results\]](#) [\[Multiple alignment\]](#)

New DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search

Graphic Summary

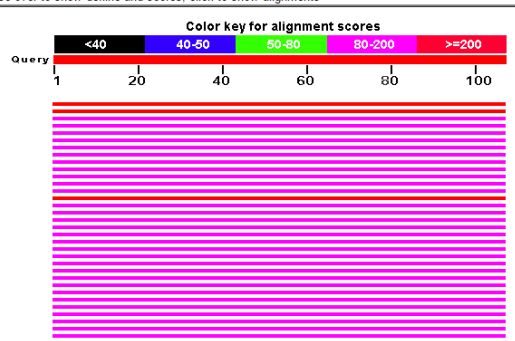
 Show Conserved Domains

Putative conserved domains have been detected, click on the image below for detailed results.

Query seq. EVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSTLHWYQQKPKDPSKLLIKHASQSNQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDATYYCHQSLSLPPPTFGGGTKEVI
Superfamilies Ig superfamily
Multi-domains IGc2

Distribution of 119 Blast Hits on the Query Sequence

Mouse-over to show define and scores. click to show alignments



SEQ_ID_NO_490			
RID	U0D8F2SW014 (Expires on 07-12 05:11 am)		
Query ID	Id Query_76367	Database Name	pat
Description	SEQ_ID_NO_490	Description	Protein sequences derived from the Patent division of GenBank
Molecule type	amino acid	Program	BLASTP 2.2.32+ Citation
Query Length	108		

Database Name	pat
Description	Protein sequences derived from the Patent division of GenBank
Program	BLASTP 2.2.32+ ▶ Citation

Other reports: [► Search Summary](#) [\[Taxonomy reports\]](#) [\[Distance tree of results\]](#) [\[Multiple alignment\]](#)

New DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search [Go](#)

Graphic Summary

 Show Conserved Domains

Putative conserved domains have been detected. [click on the image below for detailed results.](#)

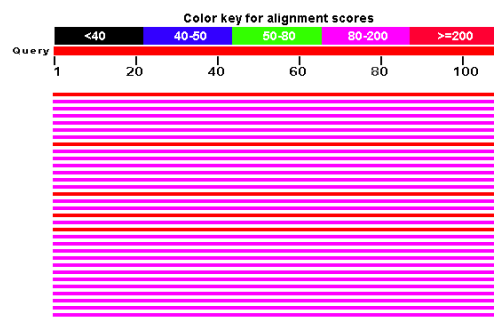
Query seq. EIVLTQSPDFQSVTPKKEVITTCRASQIGSSLHWYQKPDOSP...KLLIKHSSQSVSGVPSRPSGSGSGTDFLTINSLEARDATYYCHQSRSSPPPTFGQGTKEIK

Superfamilies Ig superfamily

Multi-domains IG_like

Distribution of 112 Blast Hits on the Query Sequence

Mouse over to see the define, click to show alignments



SEQ_ID_NO_50		SEQ_ID_NO_50	
RID	U0F3EJKP015 (Expires on 07-12 05:43 am)	Database Name	pat
Query ID	Id Query_97112	Description	Protein sequences derived from the Patent division of GenBank
Description	SEQ_ID_NO_50	Program	BLASTP 2.2.32+ > Citation
Molecule type	amino acid		
Query Length	117		
Other reports: > Search Summary Taxonomy reports Distance tree of results Multiple alignment			
		New DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search Go	
Graphic Summary			

Database Name	pat
Description	Protein sequences derived from the Patent division of GenBank
Program	BLASTP 2.2.32+ ► Citation

Other reports: [► Search Summary](#) [\[Taxonomy reports\]](#) [\[Distance tree of results\]](#) [\[Multiple alignment\]](#)

New DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search [Go](#)

 Graphic Summary

☐ Show Conserved Domains

Putative conserved domains have been detected, click on the image below for detailed results.

Query seq. EVLVESGGSLVDPGGSLRSLRSGTFTSNGVITWVRQPGKLELVSHVADGSHYADVQKSRFTISRSKNSKLTLYLNNSLRAEDTAVYCARERDQHPGLPLVWGIGTLTVYS

heterodimer interface
antigen binding site

intra-chain domain interface

L1 hyper-variable region L2 hyper-variable region L3 hyper-variable region

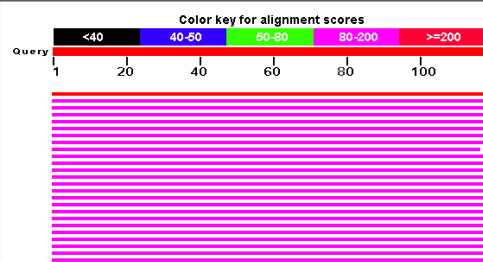
Specific hits IgV_H

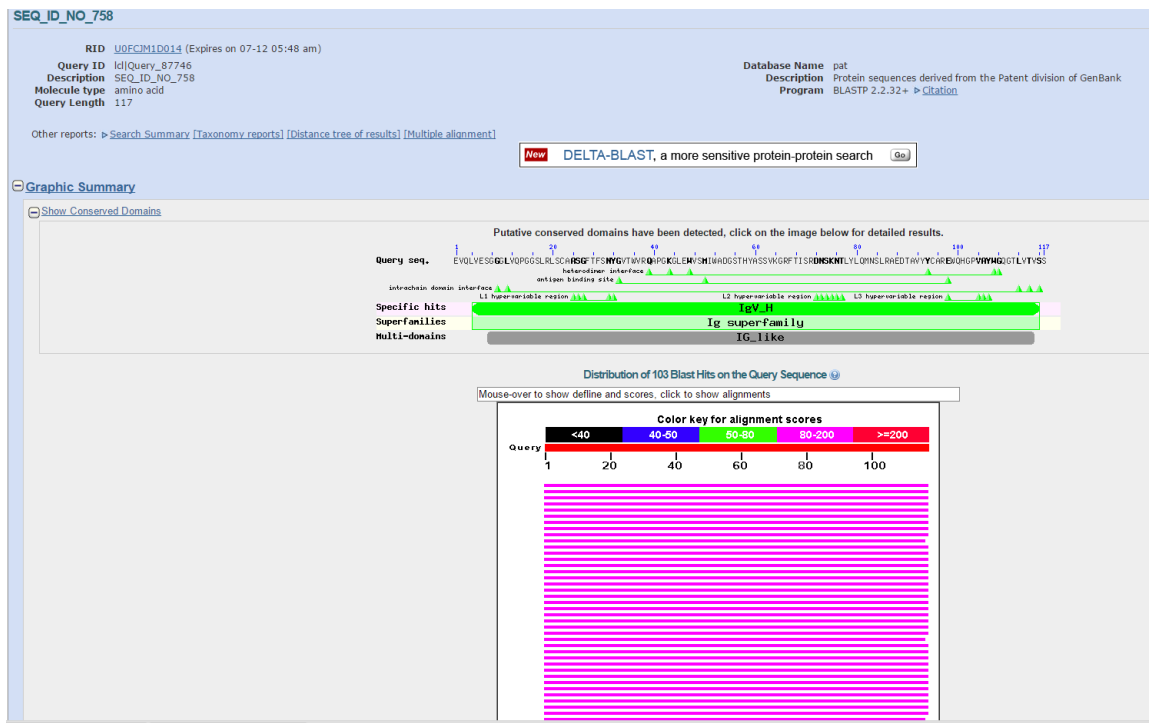
Superfamilies Ig superfamily

Multi-domains IG like

Distribution of 103 Blast Hits on the Query Sequence

Mouse over to see the defline, click to show alignments





Google "anti-TNF-alpha antibodies" 🔍

Web Imágenes Videos Noticias Más Herramientas de búsqueda

Cerca de 15,500 resultados (0.30 segundos)

TNF Antibody - Aviva - Order Directly From the Manufacture

Anuncio www.avivasysbio.com/

Guaranteed for IHC, IF, ELISA

Protocols - [How to Buy](#)

Sugerencia: [Buscar solo resultados en español](#). Puedes especificar el idioma de búsqueda en [Preferencias](#)

Anti-TNF-alpha Antibody Products | Biocompare.com

www.biocompare.com > Products > Antibodies > [Traducir esta página](#)

2730 products - Anti-TNF-alpha Antibody Products at Biocompare.com. Compare specifications, prices, and reviews from leading suppliers. Use Biocomp.

Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have ...

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244034 > [Traducir esta página](#)

por M Feldmann - 2001 - [Mencionado por 1209](#) - [Artículos relacionados](#)

... and their pathophysiological potential, was initially provided by the demonstration that anti-TNF alpha antibodies added to in vitro cultures of a representative ...

[Effectiveness of anti-TNF alpha antibodies in treatment of ...

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22335009 - [Traducir esta página](#)

por P Rozpondek - 2011 - [Mencionado por 1](#) - [Artículos relacionados](#)

Treatment of those changes is a complicated clinical problem. Anti-TNF alpha antibodies are currently the most effective therapy of fistulizing Crohn's disease.

Anti-TNF-alpha antibodies are not associated with ...

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558775 - [Traducir esta página](#)

por D Caccavo - 1997

Eur Rev Med Pharmacol Sci. 1997 Jul-Aug;1(4):111-3. Anti-TNF-alpha antibodies are not associated with Helicobacter pylori induced gastritis. Caccavo D(1) ...