

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-11137- -9	FECHA: 2015-03-10 17:18:01
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 14-11137- -9
Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 430
Oficio: 2580
Folios: 7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/064129				
Fecha de Presentación Internacional	19/07/2012				

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:	Radicado No. 14-011137-00000-0000	21/Enero/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-011137-00000-0000	20/Febrero/2014
	Radicado No. 14-011137-00001-0000	21/Enero/2014
	Radicado No. 14-011137-00008-0000	12/Noviembre/2014
Dibujos:	Radicado No. 14-011137-00000-0000	21/Enero/2014
Secuencias:	Radicado No. 14-011137-00000-0000	21/Enero/2014
Oposiciones:	Radicado No. 14-011137-00002-0000	Vitalis 09/Mayo/2014
	Radicado No. 14-011137-00003-0000	Lafrancol 09/Mayo/2014
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 14-011137-00008-0000	12/Noviembre/2014
Prioridad:	GB20110012429	19/Julio/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 Capítulo Primero 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. Para la presente solicitud se estudió el capítulo completo (Rad. N° 14-011137-00008-0000).

Título de la solicitud: "Proteínas de unión a antígeno de TNF-alfa con unión a FcRn incrementada".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos con vida media incrementada útiles en el tratamiento de psoriasis.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una proteína de unión a antígeno la cual se une específicamente a TNF-alfa que comprende CDRH1 SEQ ID NO. 27, CDRH2 SEQ ID NO. 28, CDRH3 SEQ ID NO. 29, CDRL1, SEQ ID NO. 30, CDRL2 SEQ ID NO. 31 Y CDRL3 SEQ ID NO. 32; y una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 de humano que comprende una o más sustituciones de aminoácido con relación al dominio constante de IgG1 de humano, donde el residuo 252 es una sustitución de Met con Tir, el residuo 254 es una sustitución de Ser con Thr, y el residuo 256 es una sustitución Thr con Glu.

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

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 3 – 5, 7 no es patentable de acuerdo con el Art citado, puesto que hace referencia a modos de administración, lo cual corresponde a un método de tratamiento en humanos.

El objeto de la reivindicación 15 no es patentable de acuerdo con el Art citado, puesto que hace referencia a una célula hospedera que no está definida en términos de una 'línea celular'.

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

El objeto de la reivindicación 12 no es patentable, de acuerdo con el Art 14, pues aunque encabece como proteína de unión a antígeno hace referencia a su uso de administración con metotrexato en el tratamiento de artritis reumatoide.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En la reivindicación 1, la cual se refiere a mutaciones en la porción de unión al receptor Fc, es necesario indicar el número de identificación de la secuencia (SEQ ID NO.) correspondiente donde se han llevado a cabo las mutaciones.

Las reivindicaciones 3 – 5 reclaman una proteína de unión antígeno en términos de la vía de administración y del número de dosis, lo cual corresponde a un régimen de administración exceptuado de patentabilidad. Se aclara que la dosis (elemento propio de un método de tratamiento) es una característica intrínseca que se deriva de la ventana terapéutica del compuesto activo y no constituye una característica técnica del compuesto reclamado.

Las reivindicaciones 6, 8 – 9 no mencionan alguna característica técnica de la invención puesto que están redactadas en términos de un resultado a alcanzar. Se sugiere reemplazar por las características técnicas responsables de dichos efectos.

En la reivindicación 12 no es claro el objeto reclamado puesto que se refiere a la administración conjunta del compuesto activo reclamado en las reivindicaciones precedentes y metotrexato, pero

se encabeza como proteína de unión. Se recuerda a la solicitante que la combinación de composiciones corresponde a un kit-de-partes, el cual debe estar caracterizado por una preparación farmacéutica o medicamento A y una preparación farmacéutica o medicamento B indicándose las cantidades o proporciones definidas de ambas preparaciones, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito con efecto sinérgico. Sin embargo, en el kit reclamado en la presente solicitud no se indican las cantidades o proporciones de las preparaciones farmacéuticas A y B. Además no existe el sustento en la descripción para realizaciones de kits que hayan sido probadas.

Un polinucleótido debe caracterizarse a partir de su secuencia de nucleótidos completa reconocida por un número de identificación SEQ ID NO, y no por el polipéptido que codifica (reivindicación 14).

Una célula hospedera transformada debe reclamarse en términos de una línea celular (reivindicación 15).

7. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Vitalis S.A.C.I

La sociedad opositora afirma que la materia reclamada comprende diversas combinaciones, variaciones y permutaciones de la estructura de los dominios lo cual no permite definir el objeto de la solicitud al contradecir lo establecido en el Art25 de la D486.

Adicionalmente señala que las reivindicaciones incluyen resultados a alcanzar, usos y métodos de administración los cuales no son patentables.

Por otra parte, presenta el documento US2009/163699 afirmando que antecede lo reclamado en la presente solicitud, al referirse a variantes Fc de anticuerpos que comprenden al menos una modificación relacionada con las regiones naturales. Además, presenta un alineamiento entre las secuencias VL y VH de la presente solicitud con las secuencias 23 y 24 de dicho documento, respectivamente, y afirma que tienen un porcentaje de identidad del 100%. Ante dicho resultado, la sociedad opositora señala que la misma estructura de las secuencias permite indicar la misma función. Asimismo, menciona que el documento presentado divulga sustituciones en las posiciones 250, 252, 254, 256, 257, 259, 307, 308, 428 y 432 en la porción de unión FcRn del dominio constante de IgG1, con le fin de aumentar la afinidad de unión y aumentar la vida media del anticuerpo.

La opositora concluye que de acuerdo con lo mencionado, la solicitud no cumple con el requisito de novedad de conformidad con lo divulgado por el documento US2009/163699.

Argumentaciones de LafrancoI

La sociedad opositora afirma que la solicitud se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden agentes como Adalimumab, el cual se encuentra bajo conocimiento público desde un tiempo considerable y obtuvo derechos patentarios concedidos por la OMPI.

Por otra parte, la opositora señala que las combinaciones no pueden considerarse invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial y que un efecto sinérgico no se considera inventivo.

La sociedad opositora presenta los documentos US2009/163699, Hinton et al. 2006 y Hinton et al. 2004. Con respecto al primer documento, afirma que éste enseña un anticuerpo anti-TNF-alfa que comprende una secuencia VL y una secuencia VH que comparten el 100% de identidad con las secuencias reclamadas en la solicitud bajo los números SEQ ID NO 2 y 12. Adicionalmente afirma que dicho documento también enseña las sustituciones de la porción FcRn en las posiciones 250, 252, 254, 256, 257, 259, 307, 308, 428 y 434.

Respuestas de la Solicitante

Expediente 14-11137- -9

1er Art 45

Superintendencia de Industria y Comercio: Cra 13 No. 27- 00 pisos 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 - PBX: (571) 5870000
E-mail: contactenos@sic.gov.co - Bogotá D.C., Colombia.

Señor ciudadano la entidad le ofrece los siguientes canales para hacer seguimiento a su solicitud así:
Página web: www.sic.gov.co
Centro de atención telefónica en Bogotá: 5920400

Línea gratuita a nivel nacional: 018000 910165
Kiosco Informático Centro Comercial Gran Estación en Bogotá

En respuesta a las oposiciones interpuestas, la solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio el cual está conformado por 15 reivindicaciones.

Frente al argumento de Lafrancol, respecto a composiciones farmacéuticas anti-TNF-alfa. Como Adalimumab, la solicitante afirma que no muestra ningún tipo de argumento soportado técnicamente para desvirtuar la falta de novedad y nivel inventivo y manifiesta que el objeto reclamado en ningún momento ha pretendido proteger el Adalimumab per se.

Frente al documento presentado por las dos sociedades opositoras US2009/163699, la solicitante señala que las proteínas reclamadas y el anticuerpo divulgado en dicho documento difieren en la secuencia de la región Fc, específicamente en la presencia de tres mutaciones específicas en las posiciones 252Y, 254T y 256E. Al respecto menciona que dichas diferencias permiten lograr una unión mejorada al receptor FcRny /o una vida media mejorada.

La solicitante argumenta que en el estado de la técnica se conocían una serie de mecanismos probados con el objeto de incrementar la vida media de los anticuerpos, dentro de los que se incluye la introducción de mutaciones en la región Fc de los anticuerpos para incrementar su capacidad de enlazarse al receptor FcRn. En ese sentido, una persona medianamente versada en la materia interesada en mejorar la vida media de un anticuerpo habría incorporado mutaciones en la región Fc. Sin embargo, la solicitante manifiesta que debido a la longitud de la región Fc, la cual es de más de 216 residuos, el número de posibilidades para incorporar las mutaciones crecería exponencialmente y que por ello, el desarrollo de tres mutaciones específicas no resultaría de ninguna manera un trabajo de rutina.

Adicionalmente, la solicitante afirma que en el documento se realizan mutaciones de forma preferida en las posiciones 434 y 428 pero que de ninguna manera se sugieren mutaciones en las posiciones 252, 254 y 256. Por otra parte, la solicitante afirma que la única referencia en el documento anteriormente citado a las posiciones reclamadas en la presente solicitud obedece a otros blancos diferentes como el anticuerpo VEGF el cual disminuyó su capacidad de unión en comparación con el anticuerpo sin dichas mutaciones.

Cómo último punto de discusión, la solicitante señala que la mutación tripe YTE no le confiere ninguna ventaja al anticuerpo puesto que la anterioridad demostró que 23 combinaciones de mutaciones funcionaron mejor que las mutaciones YTE. De acuerdo con lo anterior la solicitante afirma que el hecho de incluir estas mutaciones en una nueva proteína de unión antígeno, aún sabiendo que tales mutaciones pueden disminuir la capacidad de unión a antígeno es lo que le confiere nivel inventivo a la presente solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

En primer lugar, este Despacho acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado puesto que no amplía el objeto inicialmente solicitado.

Frente al argumento de la sociedad opositora Lafrancol según el cual las combinaciones no pueden ser consideradas invenciones, se aclara que esto no es cierto, y una combinación de moléculas conocidas que revele un efecto sinérgico puede llegar a ser patentable siempre y cuando cumpla con los requisitos de patentabilidad. Sin embargo, se aclara que la presente solicitud no reclama combinaciones puesto que está dirigido a un anticuerpo anti TNF-alfa.

Con relación a la objeción de materia no patentable de la presente solicitud presentada por la sociedad Vitalis, se aclara que esto ya fue tenido en cuenta en los numerales 4 y 5 del presente examen. Con respecto a las múltiples realizaciones resultantes de las modificaciones a los CDRs, se aclara que el nuevo capítulo reivindicatorio resuelve el problema de falta de unidad de invención ya que está dirigido a un solo concepto inventivo.

Frente al documento US2009/163699 presentado por las dos sociedades opositoras, el presente Despacho no está de acuerdo con que representa el estado de la técnica más cercano a la materia

reclamada en la presente solicitud puesto que no divulga las secuencias reclamadas en la reivindicación 1. Con relación a los documentos Hinton et al. 2006 y Hinton et al. 2004, si bien es cierto que anticipan la materia reclamada de la presente solicitud, esta Oficina encontró un documento más eficiente para soportar la falta de nivel inventivo.

Respecto al argumento de la solicitante, según el cual se debe reconocer el nivel inventivo de la presente solicitud por el hecho de que se han seleccionado mutaciones conocidas en el estado de la técnica, pese a que no demostraron resultados significativos, este Despacho se permite manifestar que de acuerdo con los establecido en la Decisión 486 Art 18, una invención tiene nivel inventivo si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. Además es necesario que sea demostrado un efecto técnico sorprendente frente al estado de técnica.

Los documentos presentados en la(s) oposición(es) no desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

8. 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: 19 de julio de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2009083246	“Antibodies to TNF alpha”	09/Julio/2009
D2	Dall'Acqua et al. 2006	“Properties of Human IgG1s Engineered for Enhanced Binding to the Neonatal Fc Receptor (FcRn)”	18/Agosto/2006

El documento D1¹ divulga anticuerpos y fragmentos de unión anti-TFN-alfa (Resumen).

El documento D2² divulga la sustitución triple M252Y/S254T/T256E en la porción Fc en un anticuerpo monoclonal y su implicación en el aumento de la vida media del anticuerpo (Resumen).

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Una proteína de unión a antígeno la cual se une específicamente a TNF-alfa ...”.

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

Características esenciales	D1	D2
Proteína de unión a antígeno anti-TNF-alfa	Anticuerpo anti-TNF-alfa (resumen)	Anticuerpo
CDRH1 SEQ ID NO. 27, CDRH2 SEQ ID NO. 28, CDRH3 SEQ ID NO. 29, CDRL1 SEQ ID NO. 30, CDRL2 SEQ ID NO. 31, CDRL3 SEQ ID NO3	Cadena variable pesada SEQ ID NO: 1 Cadena variable ligera SEQ ID NO: 2 (Párr. [0046])	
porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 de humano con una o más sustituciones: residuo 252Y, el residuo 254T, y el residuo 256E	No menciona	Porción Fc con la sustitución triple 252Y/254T/256E (Resumen)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo anti-TNF-alfa que tiene como cadena variable pesada la SEQ ID NO.1 y como cadena variable ligera la SEQ ID NO: 2. Dichas cadenas tienen un 100%

1 <http://www.google.com/patents/WO2009083246>

2 <http://www.jhc.org/content/281/33/23514.full>

con las cadenas variables del anticuerpo de la presente solicitud (nótese que el documento también es conocido como US8399627):

Sequence 1 from patent US 8399627

Sequence ID: [gb|AGO80405.1|](#) Length: 224 Number of Matches: 1

▶ [See 5 more title\(s\)](#)

Range 1: 1 to 121 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Matc

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
253 bits(647)	2e-87	Compositional matrix adjust.	121/121(100%)	121/121(100%)	0/121(0%)
Query 1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDY				60
Sbjct 1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDY				60
Query 61	ADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVS				120
Sbjct 61	ADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVS				120
Query 121	S 121				
Sbjct 121	S 121				

Sequence 2 from patent US 8399627

Sequence ID: [gb|AGO80406.1|](#) Length: 214 Number of Matches: 1

▶ [See 1 more title\(s\)](#)

Range 1: 1 to 109 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Matc

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
226 bits(575)	6e-77	Compositional matrix adjust.	109/109(100%)	109/109(100%)	0/109(0%)
Query 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPS				60
Sbjct 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPS				60
Query 61	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRT			109	
Sbjct 61	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRT			109	

La diferencia entre el anticuerpo de la presente solicitud y el anticuerpo del documento D1 consiste en que la porción Fc tiene sustituciones en las posiciones 252Y, el residuo 254T, y el residuo 256E.

El efecto que dicha diferencia le confiere al anticuerpo es que se consigue un anticuerpo con una vida media mejorada.

Sin embargo, el documento D2 ya divulgaba con anterioridad el efecto que la sustitución triple 252Y/254T/256E le confiere a un anticuerpo, el cual consiste en un aumento en la vida media en plasma (Pág. 23523, último párrafo). En ese sentido, para una persona medianamente versada en la materia interesada en conseguir un anticuerpo con una vida media mejorada habría resultado previsible la realización dichas sustituciones en la porción de unión a FcRn como lo enseña el documento D2 en el anticuerpo divulgado en el documento D1. Por lo cual, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones 2, 6, 8 -11, 13 y 14 no mencionan características adiciones frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, por lo tanto tampoco cumplen con le requisito de nivel inventivo.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2009083246	1– 2 , 6, 8 -11, 13 y 14	Nivel inventivo
D2	Dall'Acqua <i>et al.</i> 2006	1– 2 , 6, 8 -11, 13 y 14	Nivel inventivo

Expediente 14-11137- -9

1er Art 45

Superintendencia de Industria y Comercio: Cra 13 No. 27- 00 pisos 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 - PBX: (571) 5870000
E-mail: contactenos@sic.gov.co - Bogotá D.C., Colombia.

Señor ciudadano la entidad le ofrece los siguientes canales para hacer seguimiento a su solicitud así:
Página web: www.sic.gov.co
Centro de atención telefónica en Bogotá: 5920400
Línea gratuita a nivel nacional: 018000 910165
Kiosco Informático Centro Comercial Gran Estación en Bogotá

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 2015-03-17

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon