

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-202843- -1	FECHA: 2013-10-21 17:54:52
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 13-202843- -1
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 19881
 Folios: 8

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/US2008/074097				
Fecha de Presentación Internacional	22/08/2008				

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. 13-202843-00000	27/Agosto/2013
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-202843-00000	27/Agosto/2013
Dibujos:	Radicado No. 13-202843-00000	27/Agosto/2013
Secuencias:	Radicado No. 13-202843-00000	27/Agosto/2013
Oposiciones:	Radicado No. 10-033833-00002 Memoria parental	Lafrancol 23/Marzo/2011
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 10-033833-00006 Memoria parental	01/Septiembre/2011
Prioridad:	US 60 957 668	23/Agosto/2007
	US 61 008 965	21/Diciembre/2007
	US 61 010 630	09/Enero/2008
	US 61 086 133	04/Agosto/2008

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 10 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 reivindicatorio completo (Radicado No. 13-202843-00000).

Título de la solicitud: "Proteínas de unión a antígeno contra Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9)".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de disminuir la interacción entre la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDLR), la cual está asociada a hipercolesterolemia y otros desordenes relacionados con el colesterol en sangre.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona proteínas de unión a antígeno o anticuerpos que se unen específicamente a PCSK9.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/40, A61K 39/395, A61P 3/06.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

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

- 1) En las reivindicaciones 1 y 2 se presentan varias secuencias (veintiséis) de dominio variable de cadena pesada/dominio variable de cadena liviana de los anticuerpos, que bien podrían usarse en combinación dando lugar a un número excesivo de realizaciones, dificultando la claridad en el alcance de la invención. Además, únicamente dos combinaciones (31H4 y 16F12) fueron probadas (Tablas 7.1-8.1). Todos los anticuerpos o proteínas de unión antígeno reclamados deben tener sustento en la descripción, demostrando su actividad o efecto. Se sugiere limitar la materia a proteger a aquellas combinaciones que fueron probadas demostrando su actividad o efecto;
- 2) Un anticuerpo o proteína de unión a antígeno no debe ser definido en términos de porcentajes de identidad porque esto genera una gran variabilidad estructural y no permite tener claridad sobre la materia reclamada (reivindicación 1 y 3);
- 3) Se recuerda a la solicitante que una reivindicación dependiente define realizaciones particulares de la invención, definiendo en su parte caracterizadora, las características técnicas particulares que se desean proteger. De acuerdo a lo

anterior, se sugiere revisar la redacción de la reivindicación 2 puesto que no brinda características adicionales a la reivindicación independiente de la cual depende;

- 4) Se sugiere revisar la redacción de las reivindicaciones 4 y 7 puesto que la expresión "...tiene una secuencia señalada..." carece de claridad;
- 5) La reivindicación 4 declara ocho combinaciones de posibles realizaciones de anticuerpos respecto a sus cadenas variables, y en la reivindicación 5 se reclaman las cadenas constantes para dichas realizaciones, sin embargo, no hay claridad entre la realización particular de cada anticuerpo, pues del modo en que está redactado podría entender que puede seleccionarse cualquier opción (a-h) de la reivindicación 5 para la construcción de cualquier anticuerpo de la reivindicación 4. Se sugiere indicar la correspondencia entre las dos reclamaciones con el fin de darle claridad a la invención;
- 6) Las reivindicación 6 y 7 están definidas en términos de resultados a alcanzar relativos y no limitativos, por ejemplo "...se une a PSCK9 con una K_d menor que...", "bloquea la unión con un IC_{50} de menos de...", "inhibe sustancialmente la unión de..." "en al menos alrededor de...", " tiene competencia cruzada...con el anticuerpo de referencia" que no permiten tener claridad sobre la materia que se quiere proteger. Además, dichos datos de actividad farmacológica como IC_{50} e incluso parámetros farmacocinéticos como la K_d no definen inequívocamente la invención y forman parte de las ventajas que deben divulgarse en la memoria descriptiva pero no deben incluirse dentro del capítulo reivindicatorio. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales o estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto;
- 7) La molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleotídica de la misma y hacer referencia a la(s) secuencia(s) del anticuerpo completo indicando además el número de identificación SEQ ID N° (reivindicación 8);
- 8) Un vector debe reclamarse con una identificación y una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene (reivindicación 9);
- 9) La célula huésped reclamada en la reivindicación 10 debe ser definida como una línea celular y tener sustento en la descripción y su hibridoma (reivindicación 11) debe tener relacionado el número depósito;
- 10) Una composición farmacéutica debe estar definida por sus ingredientes (compuesto activo y excipientes) y las proporciones de los mismos (Reivindicación 12).
- 11) Un kit no debe reclamarse únicamente por la composición farmacéutica que contiene, deben indicarse cada uno de los componentes que lo constituyen como un Kit-de-partes (reivindicación 13).

Descripción (Art 28 D 486)

Hay una inconsistencia entre la materia reclamada y la materia divulgada en la descripción puesto que no todos los anticuerpos fueron probados. En las tablas 7.1 a 8.1 de la memoria descriptiva se muestra que sólo 2 combinaciones (31H4 y 16F12) de las 26 combinaciones reivindicadas (reivindicaciones 1- 4) fueron analizadas para afinidad contra PSCK9. Todos los anticuerpos o proteínas de unión antígeno reclamados deben tener sustento en la descripción, demostrando su actividad o efecto, más aún cuando existe un problema de unidad de invención, como se describe más adelante.

Por otro lado, dado que la solicitud se refiere a material biológico, es necesario presentar el Certificado de Depósito para los hibridomas mencionados.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias, sin que dichas modificaciones supongan una ampliación de la materia inicialmente reclamada.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

A partir de la revisión de las secuencias de las regiones variables que conforman la estructura completa de las proteínas de unión reclamadas (ocho realizaciones de anticuerpo), se observó que las CDRs de las realizaciones difieren significativamente, por lo que se considera que los anticuerpos reclamados no cumplen el requisito de unidad de invención, a excepción de los anticuerpos 11F1.1 y 8A3.1, los cuales tienen un porcentaje de identidad del 97% entre sus secuencias de aminoácidos de ambas cadenas variables.

Por lo tanto, la solicitud refiere a 7 grupos inventivos diferentes:

- Grupo inventivo 1: Proteína de unión a antígeno que tiene una región variable de cadena liviana SEQ ID N° 10 y región variable de cadena pesada SEQ ID N° 72 y se une específicamente a PSCK9 (anticuerpo 25G4).

- Grupo inventivo 2: Proteína de unión a antígeno que tiene una región variable de cadena liviana SEQ ID N° 12 y región variable de cadena pesada SEQ ID N° 67 y se une específicamente a PSCK9 (anticuerpo 31H4).

- Grupo inventivo 3: Proteína de unión a antígeno que tiene una región variable de cadena liviana SEQ ID N° 17 y región variable de cadena pesada SEQ ID N° 51 y se une específicamente a PSCK9 (anticuerpo 26H5).

- Grupo inventivo 4: Proteína de unión a antígeno que tiene una región variable de cadena liviana SEQ ID N° 35 y región variable de cadena pesada SEQ ID N° 79 y se une específicamente a PSCK9 (16F12).

- Grupo inventivo 5: Proteína de unión a antígeno que tiene una región variable de cadena liviana SEQ ID N° 33 y región variable de cadena pesada SEQ ID N° 65 y se une específicamente a PSCK9 (anticuerpo 1A12).

- Grupo inventivo 6: Proteína de unión a antígeno que tiene una región variable de cadena liviana SEQ ID N° 461 o SEQ ID N° 465 y región variable de cadena pesada SEQ ID N° 459 o SEQ ID N° 463 y se une específicamente a PSCK9 (anticuerpos 11F1.1 y 8A3.1).

- Grupo inventivo 7: Proteína de unión a antígeno que tiene una región variable de cadena liviana SEQ ID N° 481 y región variable de cadena pesada SEQ ID N° 479 y se une específicamente a PSCK9 (anticuerpo 11G1.5).

De esta manera, las proteínas de unión a antígeno PCSK9 declaradas en la reivindicación 1, al no tener un elemento estructural esencial, están definidas únicamente por su actividad común, que es la de unirse específicamente al antígeno PCSK9. Sin embargo, dicha actividad común sólo está demostrada y sustentada en la memoria descriptiva para los grupos inventivos 2 y 4. Se aclara que la existencia de una actividad común a las proteínas de unión reivindicadas no es suficiente para establecer la unidad de la invención. Por consiguiente, el único concepto inventivo común entre los anticuerpos reivindicados es el antígeno al cual se une, encontrándose en el estado de la técnica documentos que lo divulgan previamente (Análisis de patentabilidad para la reivindicación 1).

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 presentadas a la solicitud patenal 10-033833

Argumentaciones de Lafranco

1. Afirma el opositor que ésta solicitud pretende obtener patente para composiciones y combinaciones farmacéuticas que no presentan novedad ni nivel inventivo pues involucran agentes como atorvastatina, lovastatina, mevastatina, rosuvastatina, simvastatina, entre otros, que se encuentran descubiertas y ostentan beneficios patentarios No. US5273995, US4231938, US3983140, US5260440 y US4444784, respectivamente.
2. El opositor advierte que ésta solicitud pretende obtener patente para el uso y métodos de tratamiento, los cuales corresponden a materia no patentable de conformidad con el artículo 20 D486.

Respuestas del Solicitante

En respuesta a los argumentos de la oposición, el solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio donde:

Como respuesta al argumento 1, eliminó las reivindicaciones que hacían referencia a composiciones farmacéuticas, dejando únicamente una reivindicación dirigida a composiciones (reivindicación 16) donde declara que dichas formulaciones comprenden una proteína de unión a antígeno según reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como respuesta al argumento 2, el solicitante retiró las reivindicaciones que hacían referencia a la materia que no es patentable en Colombia.

Respuesta del Examinador Técnico

Analizadas las razones anteriormente expuestas, los documentos de patente citados por la oposición en el argumento 1 no fueron tenidos en cuenta para el examen de patentabilidad ya que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado en respuesta a la oposición bajo el N° 10-033833-00006-0000 del 01 de septiembre de 2011 excluyó las reivindicaciones que hacían referencia a composiciones que no eran nuevas. Se aclara además que las patentes referidas por la oposición corresponden a moléculas reconocidas en el campo técnico, frente a las que el solicitante no pretendió ningún derecho de exclusividad, dado que la solicitud reclama proteínas de unión a antígeno, las que son estructuralmente diferentes a los compuestos divulgados por primera vez en las citadas patentes y que con la modificación al pliego reivindicatorio presentada por la solicitante con motivo de la respuesta a la oposición no se encuentra ninguna reivindicación de combinación farmacológica.

Así mismo el argumento 2 de la oposición que hace referencia al incumplimiento del artículo 20D 486 se declaró infundado puesto que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por la solicitante no presentó ninguna reivindicación referente a un uso o método de tratamiento que está en oposición a lo estipulado en el artículo 20 D486.

De acuerdo con lo expuesto, considera esta Superintendencia que los argumentos presentados por la sociedad opositora no prosperan frente a la solicitud que aquí se analiza como elementos que permitan desvirtuar su patentabilidad, ya que fueron superados con el capítulo reivindicatorio presentado por la solicitante en la memoria parental mediante escrito radicado bajo el N° 10-033833-00006-0000 del 01 de septiembre de 2011.

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: 23/Agosto/2007 y se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1 ¹	Benjannet <i>et al.</i> 2006.	"The Proprotein Convertase (PC) PCSK9 Is Inactivated by Furin and/or pc5/6a. Functional consequences of natural mutations and post-translational modifications"	15 de Agosto 2006
D2 ²	Lagace <i>et al.</i> 2006	"Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and inlivers of parabiotic mice"	1 de Noviembre 2006

El documento D1 divulga anticuerpos anti-PCSK9 humano, que se unen al epítipo en la región 490-502 y 679–692 de su cadena de aminoácidos, respectivamente (Pág. 30562).

El documento D2 enseña anticuerpos humanos que se unen al epítipo delimitado por los residuos de 165 – 180 y 220-240 de PCSK9 (Pág. 3003).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Una proteína de unión a antígeno que comprende: (a) un dominio variable de cadena liviana que...*”

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

Características técnicas	D1	D2
Una proteína de unión a antígeno que comprende:	Un anticuerpo anti-PCSK9 (Pág. 30562)	Un anticuerpo anti-PCSK9 (Pág. 3003)
(a) un dominio variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 9,10, 12, 13, 16, 17, 20, 21, 22, 24, 26, 30, 31, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 461, 465, 473, 477, 481 y 485, y	No menciona	No menciona
(b) un dominio variable de cadena pesada que comprende secuencia de aminoácidos que es al menos 80% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 71,72, 67, 87, 52, 51, 54, 55, 56, 57, 50, 64, 62, 65, 79, 80, 76, 77, 78, 83, 459, 463, 471, 475, 479 y 483, donde la proteína de unión	No menciona	No menciona

1 Benjannet, S., *et al.* 2006. The Proprotein Convertase (PC) PCSK9 Is Inactivated by Furin and/or pc5/6a. Functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. The Journal of Biological Chemistry 281: 30561-30572.

2 Lagace, T., *et al.* 2006. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and inlivers of parabiotic mice. J Clin Invest. 116(11): 2995–3005.

a antígeno se une específicamente a PCSK9 humana.		
---	--	--

En el estado del arte son conocidos los anticuerpos anti-PCSK9. El documento D1 divulga dos anticuerpos anti-PCSK9 humano, que se unen al epítopo en la región 490-502 y 679–692 de su cadena de aminoácidos, respectivamente, tanto a la proteína PCSK9 silvestre así como a la proteína PCSK9 mutada (D374Y) (Pág. 30562). Por otro lado, el documento D2 enseña anticuerpos humanos que se unen al epítopo delimitado por los residuos de 165 – 180 y 220-240 de PCSK9 (Pág. 3003). Ambos epítopos están contemplados en el epítopo de longitud total (aa 31-692 en la SEQ N°3) descrito en la descripción de la presente solicitud. Por lo tanto, los anticuerpos divulgados con anterioridad en los documentos D1 y D2 podrían incluir cualquiera de las combinaciones reivindicadas en la presente solicitud.

La diferencia entre los documentos D1 y D2 en conjunto y la presente solicitud radica en que la solicitud caracterizó el anticuerpo según la estructura de cadenas pesadas y livianas.

Esta diferencia no confiere un efecto sorprendente o inesperado, pues los anticuerpos que tienen sustento en la presente solicitud para actividad o efecto (correspondientes a los grupos inventivos 2 y 4) se unen específicamente a PCSK9 (figura 5E), tal como lo hacen los anticuerpos de las anterioridades.

Sin embargo, a causa de que lo definió con porcentajes de identidad del 80% esto no permite tener claridad sobre el alcance de la materia a proteger puesto que dicha definición no permite establecer la estructura del anticuerpo ni su epítopo de unión, por lo que no resulta evidente el aporte que hace la solicitud frente al estado del arte.

Así, los anticuerpos reclamados por la solicitud carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 e incumplen el artículo 18 de la D486.

Las reivindicaciones dependientes no aportan características inventivas por lo que también incumplen con el requisito del artículo 18.

Debido a que concepto inventivo común fue definido únicamente por la función, el anterior examen de patentabilidad es aplicable a todos los grupos inventivos identificados en la presente solicitud.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Benjannet et al. 2006	1-10	Nivel inventivo
D2	Lagace et al. 2006	1-10	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 2013-10-29

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon