

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 8-133314- -15	FECHA: 2012-12-21 08:50:57
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
NOTIFICACIONES@CLARKEMODET.COM.CO

Asunto: Radicación: 8-133314- -15
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 23657
 Folios: 9

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/US2007/071052				
Fecha de Presentación Internacional	12/06/2007				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 9 a 282	16/Diciembre/2008
Reivindicaciones:	Folios 283 a 304	16/Diciembre/2008
	Folios 808 a 820	5/Octubre/2010
	Folios 858 a 867	5/Diciembre/2012
Dibujos:	Folios 306 a 372	16/Diciembre/2008
Listado de Secuencias	Folios 373 a 674	16/Diciembre/2008
Oposiciones:	Folios 787 a 791	Lafrancol 25/Mayo/2010
Respuesta del solicitante:	Folios 823 a 825	5/Enero/2011
	Folios 853 a 857	5/Diciembre/2012
Prioridad:	US 60/813,261	12/Junio/2006
	US 60/853,287	20/Octubre/2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones aceptadas

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 858 a 867), porque no se amplía el objeto de la Solicitud.

4. 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. En el presente caso, se procede al análisis del total de las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio (Fls. 858 a 867).

Título de la solicitud: “Proteínas monocatenarias de enlace multivalente con función efectora”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar moléculas útiles para tratar el cáncer y enfermedades autoinmunes.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una proteína monocatenaria de enlace multivalente.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/435.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 58, 59, 63 y 66 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “un péptido enlazante escorpión”, “una secuencia de aminoácido derivada de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina”, “una región de tallo de una lectina C tipo II”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Debido a que el solicitante, en el radicado bajo el N° 08-133314-00014-0000 del 5 de diciembre de 2012, señala que el enlazante escorpión es importante para el posicionamiento correcto del segundo dominio de unión en relación con la sub-región constante y el primer dominio de unión de tal manera que la proteína de cadena única puede unirse eficazmente a los objetivos a través de ambos dominios de unión y retener la función efectora (Fl. 855), se requiere caracterizar este péptido por su secuencia de aminoácidos. Respecto a la familia de lectina C tipo II, ésta comprende un gran número de proteínas, por lo que se invita al solicitante para realizar una delimitación correcta de la invención, definir cada término de manera apropiada basándose en los ejemplos de la descripción, haciendo una generalización razonable de estos y de acuerdo a las definiciones establecidas. Por ejemplo, se sugiere restringir la lectina C tipo II a uno de CD69, CD72, CD94, NKG2A o NKG2D, debido a que inclusive entre estos péptidos (SEQ ID Nos: 373-377) existe una baja identidad de secuencia:

CLUSTAL 2.1 Multiple Sequence Alignments

Sequence type explicitly set to Protein
Sequence format is Pearson

Sequence 1:	08-133314 SEQ ID NO 373	12 aa
Sequence 2:	08-133314 SEQ ID NO 374	11 aa
Sequence 3:	08-133314 SEQ ID NO 375	18 aa
Sequence 4:	08-133314 SEQ ID NO 376	18 aa

Sequence 5: 08-133314 SEQ ID NO 377 17 aa
Start of Pairwise alignments
Aligning...

Sequences (1:2) Aligned. Score: 9
Sequences (1:3) Aligned. Score: 16
Sequences (1:4) Aligned. Score: 8
Sequences (1:5) Aligned. Score: 8
Sequences (2:3) Aligned. Score: 36
Sequences (2:4) Aligned. Score: 18
Sequences (2:5) Aligned. Score: 9
Sequences (3:4) Aligned. Score: 22
Sequences (3:5) Aligned. Score: 17
Sequences (4:5) Aligned. Score: 5
Guide tree file created: [clustalw2-I20121217-195412-0207-45359603-pg.dnd]

There are 4 groups
Start of Multiple Alignment

Aligning...

Alignment Score -147

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Una proteína de unión de cadena única que comprende un péptido enlazante escorpión, en el que dicho enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido derivada de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina. Reivindicaciones 1 – 83, respectivamente.

2° Una proteína de unión de cadena única que comprende un péptido enlazante escorpión, en el que dicho enlazante escorpión comprende una región de tallo de una lectina C tipo II. Reivindicaciones 1 – 83, respectivamente.

No se guarda un concepto común inventivo entre las proteínas de unión de los grupos 1 y 2 porque el péptido enlazante comprende estructuras diferentes. Así mismo, proteínas del grupo 1 y 2 ya habían sido divulgados en los documentos D1 a D5, por lo que las características técnicas especiales de cada grupo no se encuentran unidas por un concepto común inventivo

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

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Junio 2 de 2006, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2006/0104971	"Multivalent lymphotoxin beta receptor agonists and therapeutic uses thereof"	18/Mayo/2006
D2	WO2006/008548	"Binding molecules"	26/Enero/2006

D3	WO00/06605	"Heterominibodies"	10/Febrero/2000
D4	Structure, Vol. 11, Pág. 411-422	Symmetry Recognizing Asymmetry: Analysis of the Interactions between the C-Type Lectin-like Immunoreceptor NKG2D and MHC Class I-like Ligands	Abril/2003
D5	Nature Reviews Immunology, Vol. 3, Pág. 304-306	Immune functions encoded by the natural killer gene complex	Abril/2003

D1¹ divulga una proteína de unión de cadena única (Págs. 14-18, Ejs. 1-9 y Pág. 15, Ej. 2, últimas dos líneas).

D2² enseña la fusión de un anticuerpo tipo VHH a los extremos N- y C-terminal de una región Fc, donde la fusión se lleva a cabo usando una bisagra de inmunoglobulina (Pág. 49, Ej. 2 y Fig. 1).

D3³ divulga el uso de una bisagra de inmunoglobulina para fusionar dos scFv (Fig. 53).

D4⁴ enseña que la región tallo de la lectina C tipo II NKG2D es la parte más flexible del receptor (Pág. 413, Col. derecha, últimas líneas).

D5⁵ divulga que la región tallo de receptores tipo lectina como NKG2A, CD94 y CD69 provee flexibilidad a la lectina C tipo II (Pág. 309, box 3).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1

La reivindicación 1 consiste una proteína de unión de cadena única que comprende desde el extremo amino terminal al extremo carboxi terminal:

- un primer dominio de unión que comprende regiones variables de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina;
- una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende los dominios CH2 y CH3 de la inmunoglobulina;
- un péptido enlazante escorpión, en el que dicho enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido derivada de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina o una región de tallo de una lectina C tipo II; y
- un segundo dominio de unión que comprende regiones variables de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina.

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

Características esenciales	D1	D2	D3
Una proteína de unión de cadena única que comprende desde el	Una proteína de unión de cadena única que comprende desde un	Una proteína de unión de cadena única que comprende la fusión de	Una proteína de unión de cadena única que comprende el uso de

1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2006104971&KC=&FT=E&locale=en_EP)

CC=US&NR=2006104971&KC=&FT=E&locale=en_EP

2[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006008548&KC=&FT=E&locale=en_EP)

CC=WO&NR=2006008548&KC=&FT=E&locale=en_EP

3[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=0006605&KC=&FT=E&locale=en_EP)

CC=WO&NR=0006605&KC=&FT=E&locale=en_EP

4 http://labs.fhcrc.org/strong/McFarland_Struct2003.pdf

5 <http://www.nature.com/nri/journal/v3/n4/full/nri1055.html>

extremo amino terminal al extremo carboxi terminal:	terminal amino hasta un terminal carboxi:	un anticuerpo tipo VHH a los extremos N- y C-terminal de una región Fc, donde la fusión se lleva a cabo usando una bisagra de inmunoglobulina.	una bisagra de inmunoglobulina para fusionar dos scFv.
a) una proteína de unión de cadena única que comprende desde el extremo amino terminal al extremo carboxi terminal:	un primer scFv (Págs. 14-18, Ejs. 1-9)	(Pág. 49, Ej. 2 y Fig. 1).	(Fig. 53).
b) una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende los dominios CH2 y CH3 de la inmunoglobulina;	una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende dominios CH3 de inmunoglobulina humana; (Págs. 14-18, Ejs. 1-9)		
c) un péptido enlazante escorpión, en el que dicho enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido derivada de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina o una región de tallo de una lectina C tipo II; y	Un péptido enlazante del tipo Gly4Ser (Págs. 14-18, Ejs. 1-9)		
d) un segundo dominio de unión que comprende regiones variables de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina.	Un segundo scFv; (Pág. 15, Ej. 2, últimas dos líneas)		

Los documentos D1, D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en el grupo inventivo 1 porque:

D1 enseña una proteína de unión de cadena única que comprende desde un terminal amino hasta un terminal carboxi: a) un primer dominio de enlace que comprende un scFv específico para el antígeno tumoral LTβR; b) un primer péptido ligador; c) una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende dominios CH3 de inmunoglobulina humana; d) un segundo péptido enlazante del tipo Gly4Ser; y e) un segundo dominio de enlace que comprende un scFv específico para un epítipo de LTβR; y en donde los péptidos ligadores primero y segundo son individualmente de 5 a 45 aminoácidos en longitud (Págs. 14-18, Ejemplos 1-9 y Pág. 15, Ejemplo 2, últimas dos líneas).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la proteína de enlace del documento D1 consiste en que el péptido enlazante comprende una secuencia de aminoácido derivada de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la proteína de unión reclamada en esta solicitud porque no parece presentar una mejor unión a los objetivos, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de una proteína de unión de cadena única alternativa a la ya conocida en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D2 divulga una proteína de unión de cadena única que comprende la fusión de un anticuerpo tipo VHH a los extremos N- y C-terminal de una región Fc, donde la fusión se lleva a cabo usando una bisagra de inmunoglobulina (Pág. 49, Ej. 2 y Fig. 1) y que el documento D3 enseña una proteína de unión de cadena única que comprende el uso de una bisagra de inmunoglobulina para fusionar dos scFv (Fig. 53), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar el péptido enlazante del documento D1 por una secuencia de aminoácidos derivada de una bisagra de una inmunoglobulina, como el que se enseña en los documentos D2 o D3, para obtener proteínas de unión alternativas. La persona del oficio medianamente versada en la materia se vería motivada a modificar el péptido de enlace del documento D1 porque es bien conocido que un enlazador en una proteína de fusión tiene la función de proveer un espaciado flexible entre dominios funcionales, minimizando el efecto estérico entre estos dominios. De esta forma, la persona del oficio medianamente versada en la materia utilizaría un péptido flexible como el péptido enlazante derivado de inmunoglobulina de los documentos D2 o D3 en la proteína de unión de cadena única del documento D1.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 83 es obvia y no tiene nivel inventivo.

Grupo Inventivo 2

La reivindicación 1 consiste una proteína de unión de cadena única que comprende desde el extremo amino terminal al extremo carboxi terminal:

- e. un primer dominio de unión que comprende regiones variables de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina;
- f. una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende los dominios CH2 y CH3 de la inmunoglobulina;
- g. un péptido enlazante escorpión, en el que dicho enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido derivada de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina o una región de tallo de una lectina C tipo II; y
- h. un segundo dominio de unión que comprende regiones variables de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina.

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

Características esenciales	D1	D4	D5
Una proteína de unión de cadena única que comprende desde el extremo amino terminal al extremo carboxi terminal:	Una proteína de unión de cadena única que comprende desde un terminal amino hasta un terminal carboxi:	La región tallo de la lectina C tipo II NKG2D es la parte más flexible del receptor. (Pág. 413, Col. derecha, últimas líneas)	La región tallo provee flexibilidad a la lectina C tipo II. (Pág. 309, box 3)
a) una proteína de unión de cadena única que comprende desde el extremo amino	un primer scFv (Págs. 14-18, Ejs. 1-9)		

terminal al extremo carboxi terminal:			
b) una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende los dominios CH2 y CH3 de la inmunoglobulina;	una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende dominios CH3 de inmunoglobulina humana; (Págs. 14-18, Ejs. 1-9)		
c) un péptido enlazante escorpión, en el que dicho enlazante escorpión comprende una secuencia de aminoácido derivada de una bisagra de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina o una región de tallo de una lectina C tipo II; y	Un péptido enlazante del tipo Gly4Ser (Págs. 14-18, Ejs. 1-9)		
d) un segundo dominio de unión que comprende regiones variables de una inmunoglobulina o molécula similar a inmunoglobulina.	Un segundo scFv; (Pág. 15, Ej. 2, últimas dos líneas)		

Los documentos D1, D4 y D5 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en el grupo inventivo 2 porque:

D1 enseña una proteína de unión de cadena única que comprende desde un terminal amino hasta un terminal carboxi: a) un primer dominio de enlace que comprende un scFv específico para el antígeno tumoral LTβR; b) un primer péptido ligador; c) una sub-región constante de inmunoglobulina que comprende dominios CH3 de inmunoglobulina humana; d) un segundo péptido enlazante del tipo Gly4Ser; y e) un segundo dominio de enlace que comprende un scFv específico para un epítipo de LTβR; y en donde los péptidos ligadores primero y segundo son individualmente de 5 a 45 aminoácidos en longitud (Págs. 14-18, Ejemplos 1-9 y Pág. 15, Ejemplo 2, últimas dos líneas).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la proteína de enlace del documento D1 consiste en que el péptido enlazante comprende una región tallo de una lectina C tipo II.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la proteína de unión reclamada en esta solicitud porque no parece presentar una mejor unión a los objetivos, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de una proteína de unión de cadena única alternativa a la ya conocida en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D4 divulga que la región tallo de la lectina C tipo II NKG2D es la parte más flexible del receptor (Pág. 413, Col. derecha, últimas líneas) y que el documento D5 enseña que la región tallo de receptores tipo lectina como NKG2A, CD94 y CD69 provee flexibilidad a la lectina C tipo II (Pág. 309, box 3), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar el péptido enlazante del documento D1 por una secuencia de aminoácidos flexible derivada de una región tallo de una lectina C tipo II, como NKG2A, NKG2D, CD94 o CD69, de los documentos D4 o D5, para obtener proteínas de unión alternativas. La persona del oficio medianamente versada en la materia se vería motivada a modificar el péptido de enlace del documento D1 porque es bien conocido que un enlazador en una proteína de fusión tiene la función de proveer un espaciado flexible entre dominios funcionales, minimizando el efecto estérico entre estos dominios. De esta forma, la persona del oficio medianamente versada en la materia utilizaría un péptido flexible como el péptido enlazante derivado de una región tallo de una lectina C tipo II de los documentos D4 o D5 en la proteína de unión de cadena única del documento D1.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 83 es obvia y no tiene nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2006/0104971	1 – 83	Nivel inventivo
D2	WO2006/008548	1 – 83	Nivel inventivo
D3	WO00/06605	1 – 83	Nivel inventivo
D4	Structure, Vol. 11, Pág. 411-422	1 – 83	Nivel inventivo
D5	Nature Reviews Immunology, Vol. 3, Pág. 304-306	1 – 83	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) contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) 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 2012-12-25

Elaboró: Moncaleano Prado Juan David

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon