

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-252732- -7	FECHA: 2015-07-16 11:35:55
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-252732- -7
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 8237
 Folios: 10

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/US2012/031892				
Fecha de Presentación Internacional	02/04/2012				

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:	13-252732-00000-0000	24/Octubre/2013
Reivindicaciones:	13-252732-00000-0000	24/Octubre/2013
	13-252732-00006-0000	29/Mayo/2015
Dibujos:	13-252732-00000-0000	24/Octubre/2013
Secuencias:	13-252732-00000-0000	24/Octubre/2013
Prioridad:	US 61/470,635	01/Abril/2011
	US 61/491,392	31/Mayo/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 24 reivindicaciones del radicado N°13-252732-00006-0000, ya que el solicitante canceló la tasa de presentación, modificación y de reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “Anticuerpos tipo receptor de células T específicos para un péptido WT1 presentado por HLA-A2”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar agentes terapéuticos como anticuerpos que imiten a un receptor de células T y que sean específicos para un blanco que comprende fragmentos de proteína intracelular en conjunción con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad, útiles en el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo contra WT1 que reconoce una péptido WT1 en combinación con un antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, A61K 47/48, G01N 33/574.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (b))

El objeto de la reivindicación 14 no es patentable de acuerdo con el Art citado, puesto que hacen referencia a una célula que no se encuentran definidas en términos de ‘una línea celular’.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1. La reivindicación 3 no es clara debido a que hace referencia a una región marco de la región variable humana, pero dicha región no se define estructuralmente mediante su secuencia completa de aminoácidos. Se recuerda al solicitante que cualquier reivindicación que haga referencia a una molécula biológica debe encontrarse definida por su secuencia completa ya sea de aminoácidos o nucleótidos, la cual debe encontrarse adjunta en un listado aparte en la descripción y debe ser referenciadas por su SEQ ID NO en cada reivindicación que la refiera.
2. La reivindicación 5 no es clara debido a que describe un anticuerpo de acuerdo a la reivindicación 1 mediante la expresión: “en el que el que dicho péptido WT1 tiene la secuencia de aminoácidos...” pero la reivindicación 1 no hace mención a ningún péptido, por lo cual no es claro si se hace referencia a la secuencia del anticuerpo o a la de su antígeno de unión. Se sugiere revisar el orden de dependencia de las reivindicaciones ya que la reivindicación 6 parece ser anterior a la 5 en razón a que se refiere al péptido WT1 como el antígeno del anticuerpo reclamado.
3. Las reivindicación 15 no es clara debido a que hace referencia a un método in vitro pero los pasos esenciales de dicho método mencionan las expresiones “*el anticuerpo comprende un marcador detectable*”, que no especifica la naturaleza de dicha molécula ni su interacción con el anticuerpo, lo cual hace difícil comprender el método reclamado. Adicionalmente dicha reivindicación incluye las expresiones “*que se une específicamente a un péptido*” o “*en el que la cantidad de anticuerpo unido indica ...*” que se consideran resultados a alcanzar 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, o los pasos, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

4. La reivindicación 19 no es concisa debido a que se encabeza como un método pero en realidad reclama el anticuerpo de la reivindicación 1, por lo que se considera redundante. Se recomienda al solicitante referirse a los objetos de la reivindicación 1 señalándolos como dependencia en las reivindicaciones subsiguientes para evitar redundar al reclamar dicha materia.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Anticuerpo anti-WT1 que comprende una VH de secuencias SEQ ID NO: 14, 50 y 104 y una VL de secuencias SEQ ID NO: 16, 52 o 106 y la composición farmacéutica que lo comprende.

Grupo inventivo 2: Anticuerpo anti-WT1 que comprende una VH de secuencias SEQ ID NO: 32 o 68 y una VL de secuencias SEQ ID NO: 34 o 70 y la composición farmacéutica que lo comprende.

Grupo inventivo 3: Anticuerpo anti-WT1 que comprende una VH de secuencia SEQ ID NO: 86 y una VL de secuencia SEQ ID NO: 88 y la composición farmacéutica que lo comprende.

Los grupos inventivos [1 a 3] 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 (Tabla 1) y de la región variable de la cadena liviana (Tabla 2). Debido a que las secuencias no tienen una estructura común de la cual puedan ser derivadas todas las variables y ya que el único concepto común correspondiente a la unión a HLA-2 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 (3) invenciones en las reivindicaciones.

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

- Para las regiones variables de la cadena pesada: SEQ ID NO: 50 y 68
- Para las regiones variables de la cadena liviana: SEQ ID NO: 16, 52 y 106 o SEQ ID NO: 34 y 70

Los porcentajes de identidad de las secuencias que presentan una estructura común se resaltan en negrilla en las tablas 1 y 2.

Tabla 1 (Regiones variables de cadena pesada)

SEQ ID NO:	50	68	14	86	104	32
50	100.00					
68	75.21	100.00				
14	62.39	60.17	100.00			
86	55.00	52.99	57.26	100.00		
104	51.28	50.86	47.41	66.10	100.00	
32	47.86	47.41	47.41	50.00	50.43	100.00

Tabla 2 (Regiones variables de cadena liviana)

SEQ ID NO:	16	52	106	88	34	70
16	100.00					
52	90.99	100.00				

106	84.68	86.49	100.00			
88	61.47	60.55	62.39	100.00		
34	49.53	53.27	51.40	48.11	100.00	
70	48.11	50.00	50.94	45.71	82.24	100.00

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.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud prioridad: 01 de abril de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US7595379	“Antibodies and related molecules that bind to PSCA proteins”	29/Septiembre/2009
D2	WO2005056595	“T cell receptor specific for Wilms tumor antigen”	23/Junio/2005
D3	COHEN C. et al, J. Mol. Recognit. 2003; 16: 324–332	“Recombinant antibodies with MHC-restricted, peptide-specific, T-cell receptor-like specificity: new tools to study antigen presentation and TCR–peptide–MHC interactions”	01/Junio/2003
D4	US 20100292160	“Hla-a* 3303-restricted wt1 peptide and pharmaceutical composition comprising the same”	18/Noviembre/2010

El documento D1¹ divulga anticuerpos y moléculas derivadas que se unen a la nueva proteína PSCA y las variantes de la misma, en la cual PSCA exhibe una expresión tejido específica en tejidos normales adulta y ex expresada de manera aberrante en los cánceres listados en la tabla 1. Consecuentemente, PSCA provee un blanco para el diagnóstico, pronóstico o tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer. El gen PSCA o fragmento el mismo o su proteína codificada o variantes de la misma pueden ser usados para disparar una respuesta inmune celular o humoral; los anticuerpos o células t reactivas con PSCA pueden ser usados en inmunización pasiva o activa (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga un molécula receptora de células T (TCR) que contiene una porción alfa y una porción beta donde la porción de cadena alfa contiene tres regiones determinantes de la complementariedad (CDRs): CDR1α: SSYSPS, CDR2α: Y TSAATL CDR3α: VVSPFSGGGADGLT o comprende o consiste de SPFSGGGADGLT y la porción de la cadena beta contiene tres regiones determinantes de la complementariedad (CDRs): CDR1β: DFQATT CDR2β: SNEGSKA CDR3β: comprende SARDGGEG o comprende o consiste de RDGGEGSETQY, o de donde hasta tres residuos de aminoácidos en los CDRs son reemplazados por otro residuos de aminoácido. Adicionalmente se divulgan los polinucleótidos que codifican las moléculas TCR, las células huésped que contienen dichos polinucleótidos. (Pág. 1, Resumen).

El documento D3³ divulga una nueva aproximación que facilita el estudio de la presentación de péptidos por el MHC clase I tanto como de las interacciones TCR-péptido-MHC, tales estudios son facilitados por la aplicación de nuevas herramientas ya sea en forma de

1 En línea: <http://www.google.com/patents/US7595379>

2 En línea: <http://www.google.com/patents/WO2005056595A3?cl=en>

3 En línea: <http://onlinelibrary.wiley.com/sci-hub.org/doi/10.1002/jmr.640/pdf> En

péptidos específicos o de anticuerpos humanos recombinantes con restricción de HLA-A2 dirigidos hacia una gran variedad de epítopes de antígenos asociados a tumores o a virus (Pág. 324, Resumen).

El documento D4⁴ divulga un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos compuesta de nueve residuos de aminoácidos derivados de la proteína WT1, dentro de la cual el residuo de aminoácido 2 es seleccionado del grupo que consiste en Ala, Ile, Leu, Val, Phe, Tyr, Ser y Asp y el residuo 9 es una Arg. Adicionalmente se divulgan los polinucleótidos que codifican el péptido, una composición farmacéutica que comprende el péptido y otros (Pág.1, Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno que comprende (...)*”

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno que comprende	Un anticuerpo monoclonal que comprende un sitio de unión al antígeno (Pág. 163, Rev. 1)	Receptor funcional TCR específico para el péptido (pWT126; RMFNAPYL) del antígeno -1 tumoral Wilms (WT1) presentado por las moléculas HLA-Clase I (Pág. 18, Párr. [5])
Una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HCDR1, HCDR2 y HCDR3 respectivamente, que comprende las secuencias de aminoácidos 2,3 y 4 o 20,21 y 22 o 38, 39, y 40 o 56, 57 y 58 o 74,75 y 76 o 92, 93, y 94 o y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3, respectivamente que comprende las secuencias de aminoácidos: 8, 9 y 10 o 26, 27 y 28 o 44, 45 y 46, 62, 63 y 64 o 80, 81 y 82 o 98, 99 y 100	El anticuerpo referido como “anticuerpo humano” se refiere a un anticuerpo que tiene secuencias esencialmente completas de la cadena liviana, incluyendo las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) (Pág. 66, Columna 21, Párr. [40])	Una molécula receptora de TCR que contiene una porción alfa de cadena y una porción beta de cadena donde la región alfa comprenden tres regiones determinantes de complementariedad CDRs: CDR1α: SSYSPS, CDR2α: YTSAATL CDR3α: VVSPFSGGGADGLT o comprende o consiste de SPFSGGGADGLT y la porción de la cadena beta contiene tres regiones determinantes de la complementariedad (CDRs): CDR1β: DFQATT CDR2β: SNEGSKA CDR3β: comprende SARDGGEG o comprende o consiste de RDGGEGSETQY (Pág. 20, Rev. 1)
Una VH y VL que comprenden una primera y segunda secuencia de aminoácidos respectivamente, seleccionado entre las SEQ ID NO: 14 y 16, 32 y 34, 50 y 52, 68 y 70, 86 y 88, 104 y 106.	Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de Ha1-1.16 SEQ ID NO: 22 (Pág. 15, Fig. 2J) y secuencia de aminoácidos de la cadena liviana de Ha1-4.40 SEQ ID NO: 27 (Pág. 16, Fig. 2O)	No se menciona
Una secuencia de aminoácido seleccionada de 18, 36, 54, 72, 90 y 108	Secuencia de aminoácidos de of Ha1-4.120 SEQ ID NO: 41 (Pág. 19 ,Fig. 3D)	Una molécula TCR donde la porción de cadena alfa tiene la secuencia de aminoácidos de la Figura 2 (Pág. 21, Rev. 9)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo monoclonal que comprende un sitio de unión al antígeno (Pág. 163, Rev. 1) donde el anticuerpo referido como “anticuerpo humano” se refiere a un anticuerpo que tiene secuencias esencialmente completas de la cadena liviana, incluyendo las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) (Pág. 66, Columna 21, Párr.

4 En línea: <http://www.google.com.ar/patents/US20100292160?hl=es>

[40]) y las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada de Ha1-1.16 SEQ ID NO: 22 (Pág. 15, Fig. 2J) y de la cadena liviana de Ha1-4.40 SEQ ID NO: 27 (Pág. 16, Fig. 2O) así como la secuencia de aminoácidos de of Ha1-4.120 SEQ ID NO: 41 (Pág. 19, Fig. 3D). Adicionalmente se menciona que dichos anticuerpos pueden ser conjugados a un “agente bioactivo” que se refiere a un compuesto natural o sintético que se une al antígeno y/o aumenta o media el efecto biológico deseado (Pág. 64, Columna 17, Párr. [55]) cualquiera de estos anticuerpos puede ser empleado en métodos y composiciones farmacéuticas (Pág. 63, Columna. 16, Párr. [20]).

Por otra parte, las secuencias de aminoácidos 22 y 27 tienen porcentajes de identidad del 91 y 96% respectivamente, con las secuencias de las cadenas liviana y pesada SEQ ID NO: 32 y 34 de la presente solicitud como se puede evidenciar en los alineamientos 1 y 2 obtenidos mediante la herramienta BLAST.

Alineamiento NO: 1

Sequence 22 from patent US 7595379

Sequence ID: [gb|ADA02388.1|](#) Length: 141 Number of Matches: 1

[▶ See 5 more title\(s\)](#)

Range 1: 1 to 123 [GenPept](#) [Graphics](#) [▼ Next Match](#)

Score	Expect	Method	Identities	Positives	G
225 bits(574)	7e-75	Compositional matrix adjust.	112/123(91%)	116/123(94%)	2
Query 1	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAIS	SDSVSSNSAAMN	IRQSPSRGLEWLG	RTYYGSKWY	60
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAIS	SDSVSSNSAAMN	IRQSPSRGLEWLG	RTYY SKWY	
Sbjct 1	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLCAIS	SDSVSSNSAAMN	IRQSPSRGLEWLG	RTYYRSKWY	60
Query 61	NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR	RLGDAF--D	WGQGTMT		118
	N YAVSVKSR+TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR	RLG+ + D	WGQGT VT		
Sbjct 61	NDYAVSVKSRMTINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR	RLGELYGMD	WGQGTTVT		120
Query 119	VSS	121			
	VSS				
Sbjct 121	VSS	123			

Alineamiento NO: 2

Sequence 27 from patent US 7595379
Sequence ID: [gb|ADA02393.1|](#) Length: 157 Number of Matches: 1
[▶ See 5 more title\(s\)](#)

Range 1: 1 to 108 [GenPept](#) [Graphics](#) [▼ Next Match](#)

Score	Expect	Method	Identities	Positives
212 bits(539)	1e-69	Compositional matrix adjust.	104/108(96%)	108/108(100%)
Query 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR	RASQSISSYLN	HYQKPGKAPKLLIY	AASSLQSVPS 60
	++Q+TQSPSSLSASVGDRTITCR	RASQSISSYLN	HYQKPGKAPKLLIY	AASSLQSVPS
Sbjct 1	EMQLTQSPSSLSASVGDRTITCR	RASQSISSYLN	HYQKPGKAPKLLIY	AASSLQSVPS 60
Query 61	RFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYQ	QQSYSTPLTF	GGGKVDIKR	108
	RFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYQ	QQSYSTPLTF	GGGKTV+IKR	
Sbjct 61	RFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYQ	QQSYSTPLTF	GGGKVEIKR	108

En cuanto al documento D2 divulga un receptor funcional TCR específico para el péptido (pWT126; RMFNAPYL) del antígeno -1 tumoral Wilms (WT1) presentado por las moléculas HLA-Clase I (Pág. 18, Párr. [5]) en el cual la molécula receptora de TCR contiene una porción alfa de cadena y una porción beta de cadena donde la región alfa comprenden tres regiones determinantes de complementariedad CDRs: CDR1α: SSYSPS, CDR2α: Y TSAATL CDR3α: VVSPFSGGGADGLT o comprende o consiste de SPFSGGGADGLT y la porción de la cadena beta contiene tres regiones determinantes de la complementariedad (CDRs): CDR1β: DFQATT CDR2β: SNEGSKA CDR3β: comprende SARDGGEG o comprende o consiste de RDGGEGSETQY (Pág. 20, Rev. 1) y en donde la porción de cadena alfa de la molécula TCR tiene la secuencia de aminoácidos de la Figura 2 (Pág. 21, Rev. 9). Adicionalmente dicho documento provee un método para seleccionar las moléculas con TCR de unión mejorada para un complejo HLA- A2/RMFPNAPYL que comprende (a) proveer una molécula de TCR que contiene una porción de cadena alfa y una porción de cadena beta según lo descrito anteriormente y (b) determinar si la molécula de TCR se une a un complejo HLA- A2/RMFPNAPYL con mayor afinidad que una molécula de TCR sin el reemplazo de los aminoácidos en los CDR (Págs. 22 y 23, Rev. 25).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo del documento

D1 es que el anticuerpo de la solicitud comprende una región variable de cadena pesada (HC) que comprende las HCDR1, HCDR2 y HCDR3 respectivamente, que comprenden las secuencias de aminoácidos 2,3 y 4 o 20,21 y 22 o 38, 39, y 40 o 56, 57 y 58 o 74,75 y 76 o 92, 93, y 94 o y una región variable de cadena ligera (LC) que comprende las LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3, respectivamente que comprenden las secuencias de aminoácidos: 8, 9 y 10 o 26, 27 y 28 o 44, 45 y 46, 62, 63 y 64 o 80, 81 y 82 o 98, 99 y 100; o unas VH y VL que comprenden una primera y segunda secuencia de aminoácidos respectivamente, seleccionada entre las SEQ ID NO: 14 y 16, 32 y 34, 50 y 52, 68 y 70, 86 y 88, 104 y 106.

El efecto que logra el incluir un anticuerpo con dichas secuencias es que se obtiene un anticuerpo anti- WT1 que se une al péptido RMFPNAPYL.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las cadenas variables del anticuerpo conocido en el documento D1 para hacerlo específico para el péptido de secuencia RMFPNAPYL de la proteína WT1 asociada a HLA-A2.”

Sin embargo, un receptor funcional TCR específico para el péptido (pWT126; RMFPNAPYL) del antígeno -1 tumoral Wilms (WT1) presentado por las moléculas HLA-Clase I (Pág. 18, Párr. [5]) ya había sido divulgado previamente en el documento D2 que enseña una molécula receptora de TCR que contiene una porción alfa de cadena y una porción beta de cadena donde la región alfa comprenden tres regiones determinantes de complementariedad CDRs: CDR1 α : SSYSPS, CDR2 α : YTSAATL y CDR3 α : VVSPFSGGGADGLT o comprende o consiste de la secuencia SPFSGGGADGLT y la porción de la cadena beta contiene tres regiones determinantes de la complementariedad (CDRs): CDR1 β : DFQATT, CDR2 β : SNEGSKA y CDR3 β que comprende la secuencia SARDGGEG o comprende o consiste de la secuencia RDGGEGSETQY (Pág. 20, Rev. 1).

En consecuencia, para la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en proporcionar anticuerpos para el péptido de WT1 unido a HLA-A2, habría resultado previsible producir regiones CDRs específicas para el péptido epítipo de interés, en este caso el RMFPNAPYL divulgado en el documento D2, e injertarlas en anticuerpos conocidos haciendo uso de medios técnicos conocidos en el estado de la técnica⁵ para obtener anticuerpos que imitan la especificidad de receptores de células T, así como los métodos los divulgados en el documento D1 (Pág. 66, Columna 41, Párr. [25 – 40]), para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 14, 19 y 20 a 22 no adicionan características técnicas que hagan inventivo el anticuerpo 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 15 consiste en: “*Un método in vitro para la detección de WT1 en una célula o tejido completo, comprendiendo dicho método (...)*”

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

Características esenciales	D3	D4
Un método in vitro para la detección de WT1 en una célula o tejido completo, comprendiendo dicho método:	Detección de complejos específicos HLA-A2 por los anticuerpos tipo TCR (Pág. 328, Fig. 2)	Un método para la determinación de la presencia de una cantidad de un linfocito T citotóxico (CTL) específico para WT1 en un sujeto positivo HLA (Pág. 13, Párr. [0066])
(A) poner en contacto una célula o tejido con un anticuerpo o un	Unión de los anticuerpos tipo TCR o de los fragmentos Fab	(a) reaccionar un complejo del péptido WT1 y una molécula HLA-A

⁵ WO 2009108372 Antibodies as t cell receptor mimics, methods of production and uses thereof (En línea: <http://www.google.com/patents/WO2009108372A2?cl=en>)

fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un péptido WT1 que se une a HLA-A2, en el que dicho anticuerpo comprende un marcador detectable;	a las células presentadoras (Pág. 327, Figura 1)	3303 con una muestra del sujeto (Pág. 13, Párr. [0067])
(B) determinar la cantidad de anticuerpo unido a dicha célula o tejido mediante la medición de la cantidad del marcador detectable asociado con dicha célula o tejido, en el que la cantidad de anticuerpo unido indica la unión de WT1 en dicha célula o tejido.	La detección de la unión fue realizada con anti Fab Humano unido a FITC (Pág. 327, Figura 1)	(b) determinar la presencia de una cantidad del complejo de reconocimiento de CTL contenida en una muestra, el complejo puede ser etiquetado por ejemplo a través de un marcador fluorescente radioactivo (Pág. 13, Párr. [0068])

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano al método de la reivindicación 15 porque divulga la detección de complejos específicos HLA-A2 por los anticuerpos tipo TCR (Pág. 328, Fig. 2) que capacita la cuantificación directa de los complejos así como la detección *in situ* de los complejos en las superficies de las células presentadoras del antígeno después de que ha ocurrido un procesamiento natural de un antígeno (Pág. 324 Resumen). La detección se lleva a cabo mediante la unión de los anticuerpos tipo TCR o de los fragmentos Fab a las células presentadoras (Pág. 327, Figura 1) y la posterior visualización empleando un anti Fab Humano unido a FITC (Pág. 327, Figura 1).

En cuanto al documento D4 divulga Un método para la determinación de la presencia de una cantidad de un linfocito T citotóxico CD8+ (CTL) específico para WT1 en un sujeto positivo HLA (Pág. 13, Párr. [0066]) que comprende los pasos de (a) reaccionar un complejo del péptido WT1 y una molécula HLA-A 3303 con una muestra del sujeto (Pág. 13, Párr. [0067]) y (b) determinar la presencia de una cantidad del complejo de reconocimiento de CTL contenida en una muestra, donde el complejo puede ser etiquetado por ejemplo a través de un marcador fluorescente radioactivo (Pág. 13, Párr. [0068]).

La diferencia entre el procedimiento definido en el documento D3 y el método de la reivindicación 15 es que la solicitud hace referencia a la detección del antígeno WT1.

El efecto que logra el incluir un método que detecte el antígeno WT1 es que puede detectar células T CD8+ citotóxicas que son capaces de matar a las células tumorales positivas para WT1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el método divulgado en el documento D3 para obtener uno alternativo para la detección del antígeno WT1.”

Sin embargo, un método para la determinación de la presencia de una cantidad de un linfocito T citotóxico CD8+ (CTL) específico para WT1 en un sujeto positivo HLA (Pág. 13, Párr. [0066]) ya había sido divulgado previamente en el documento D4 que enseña un método que comprende (a) reaccionar un complejo del péptido WT1 y una molécula HLA-A 3303 con una muestra del sujeto (Pág. 13, Párr. [0067]) y (b) determinar la presencia de una cantidad del complejo de reconocimiento de CTL contenida en una muestra, donde el complejo puede ser etiquetado por ejemplo a través de un marcador fluorescente radioactivo (Pág. 13, Párr. [0068])

En consecuencia la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría anticuerpos tipo TCR contra el antígeno WT1 divulgados en el documento D4 en el procedimiento de detección de complejos específicos HLA-A2 por anticuerpos tipo TCR divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 15 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 16, 17, 23 y 24 no adicionan características técnicas que hagan inventivo el método de la reivindicación 15. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

La reivindicación 15 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	US7595379	1-14, 19 y 20-22	Nivel inventivo
D2	WO2005056595	1-14, 19 y 20-22	Nivel inventivo
D3	COHEN C. et al, J. Mol. Recognit. 2003; 16: 324–332	15-17, 23 y 24	Nivel inventivo
D4	US 20100292160	15-17, 23 y 24	Nivel inventivo

10.Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo o novedad

1. El señor solicitante concluye que los documentos D1 y D2 no sugieren o describen directamente un anticuerpo anti-RMFNAPYL/HLA-2.

Se reitera al solicitante que dicha funcionalidad ha sido sugerida para moléculas similares a anticuerpos (TCRs) en el documento D2 por lo cual, como se concluyó en el análisis de nivel inventivo, hubiera sido previsible para una persona medianamente versada en la materia incluir la estructura de los CRDs divulgada en los anticuerpos del documento D1 empleando las técnicas allí sugeridas para obtener un anticuerpos con la especificidad de unión como los divulgados en el documento D2, por lo cual nuevamente se evidencia la obviedad del objeto reclamado. Vale aclarar también que la reivindicación independiente 1 no hace ninguna referencia a las propiedades de unión del antígeno al cual se dirige el anticuerpo reclamado y esto dificulta distinguir el objeto reclamado de lo divulgado en el documento D1 teniendo en cuenta la elevada similaridad estructural entre las cadenas pesada y liviana allí divulgadas y las reclamadas en la reivindicación 1.

Argumentos con respecto a la unidad de invención del capítulo reivindicatorio.

1. El señor solicitante argumenta que la solicitud cumple con el requisito de unidad de invención en razón a que las proteínas reivindicadas tienen características estructurales/funcionales correspondientes a la unión del péptido RMF en el contexto del MHC lo cual se evidencia un concepto común inventivo.

Se aclara que si bien los anticuerpos se unen al péptido RMF en el contexto de MHC dicha funcionalidad ya había sido anticipada por las moléculas del documento D2, por lo cual no se considera inventiva. Adicionalmente hay una similaridad estructural altamente significativa entre algunas de las proteínas reclamadas y las moléculas de anticuerpo divulgadas en el documento D1, en tanto que una similaridad estructural significativa no es evidente entre todas las moléculas reclamadas en la solicitud, por lo cual se considera que no hay un concepto común inventivo (estructural) y que dicha estructura no es inventiva.

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 2015-07-21

Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación: 13-252732						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		"anti-HLA2 antibodies" "wilms tumoral antigen 1 antibodies"				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		C07K 16/28, A61K 47/48, G01N 33/574.				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Google patents		Espacenet		USPTO		WIPO
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	01/10/2013	WO 2005/056595 A2 WO 2009/108372 A2 WO 03/070752 A2	14-19, 24-31, 35 y 38-40	Nivel inventivo	X	
		WO 03/068201 A2 DENKBERG G ET AL: "Recombinant antibodies with T-cell receptor-like specificity: Novel tools to study MHC class I presentation", AUTOIMMUNITY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 5, no. 4, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 252-257,	5-13, 20 - 23, 28, 30 32-34, 36, 37 y 39	Nivel inventivo		X
USPTO	10/08/2013	US 2006205667	5-13, 20 - 23, 28, 30 32-34, 36, 37 y 39	Nivel inventivo		X
		US 2002082394				X
		US 8778350 (B2)				X
		US 2009312403			X	
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
COHEN C. et al, "Recombinant antibodies with MHC-restricted, peptide-specific, T-cell receptor-like specificity: new tools to study antigen presentation and TCR-peptide-MHC interactions" J. Mol. Recognit. 2003; 16: 324-332						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	The Lens	The Lens	The Lens	
14	GI:197007631	US 7393648 /SEQ ID NO: 191				
	97%	97%				

16	GI:336051119	US 7947809/SEQ ID NO: 243			
	92%	92%			
34	GI:115815370	US 7101551 /SEQ ID NO: 56	US 7329737/SEQ ID NO: 119	US 8816055/ SEQ ID NO: 871	US 7790862/SEQ ID NO: 796
	99%	99%	99%	99%	99%
52	GI:7241882	US 7138501/SEQ ID NO: 1211			
	99%	97%			
70	GI:358780734	US 8062640/SEQ ID NO:34			
	93%	93%			
86	GI:5954392	US 5872215/SEQ ID NO: 14			
	90%	90%			
88	GI:757094659	US 8916160 SEQ ID NO/398			
	95%	95%			
106	GI:182931217	US 7335744/SEQ ID NO: 12			
	94%	94%			

CRITERIOS DE BÚSQUEDA / UNIDAD DE INVENCION (Pantallazos)

BLAST® Basic Local Alignment Search Tool

Home Recent Results Saved Strategies Help

NCBI/BLAST/blastp suite/Formatting Results - TD9VDT1401R

Edit and Resubmit Save Search Strategies Formatting options Download

WO2012135854_70

RID TD9VDT1401R (Expires on 07-04 23:17 pm)

Query ID IdlQuery_362204

Description WO2012135854_70

Molecule type amino acid

Query Length 107

Database Name pat

Description Protein sequences derived from the Patent division of GenBank

Program BLASTP 2.2.31+ Citation

Other reports: Search Summary Taxonomy reports Distance tree of results Multiple alignment

Graphic Summary

Show Conserved Domains

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

Query seq. DIHTQSPSTLSASVGDVYITCRASQNKWLAWVQRPQKAPQLLIYKASSLESQVPSRFSGDSGTEYTLTISSLQPDQFATYTCQQVNSYATFGGQTKVEIKR

Super-families Ig superfamily

Multi-domains IG-like

Distribution of 100 Blast Hits on the Query Sequence

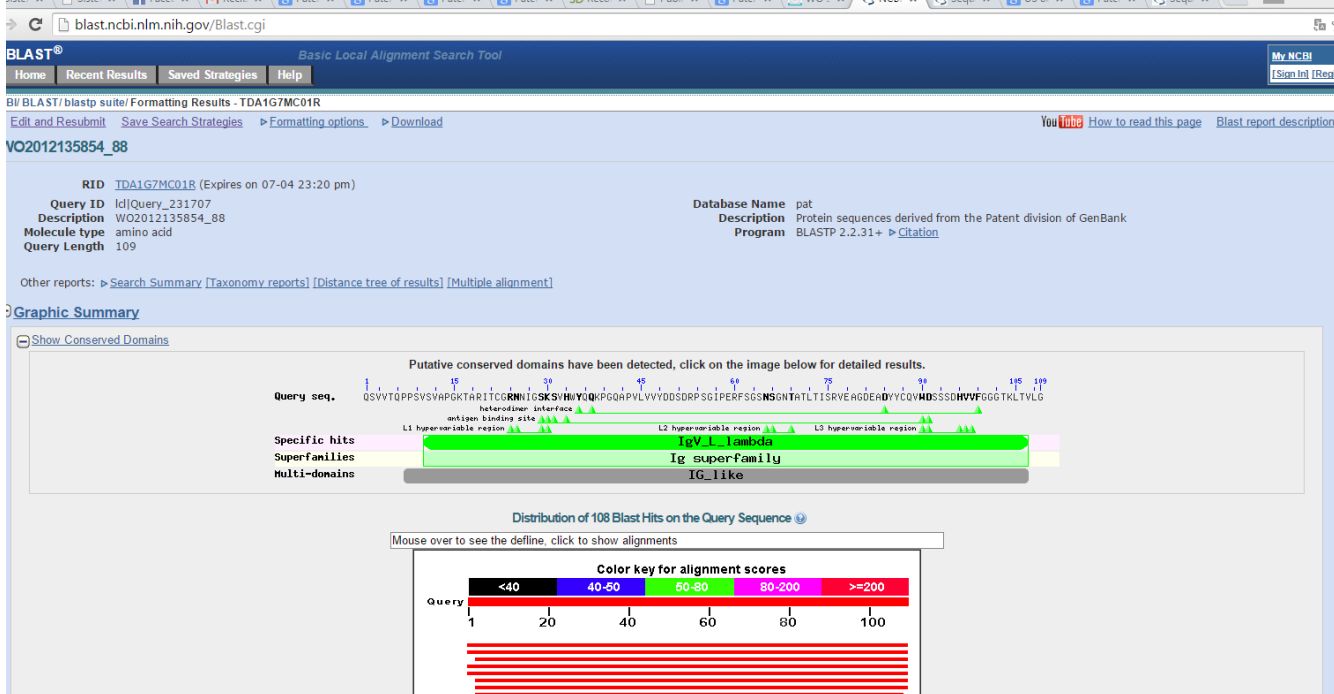
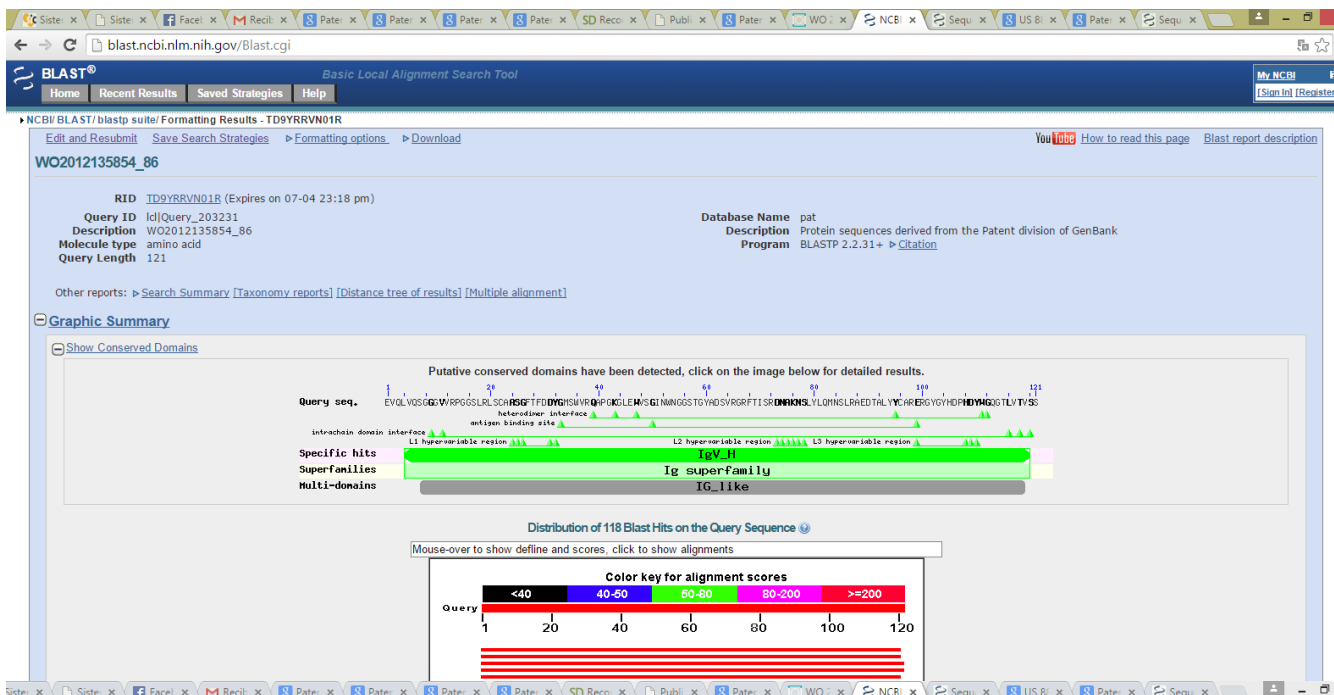
Mouse over to see the define, click to show alignments

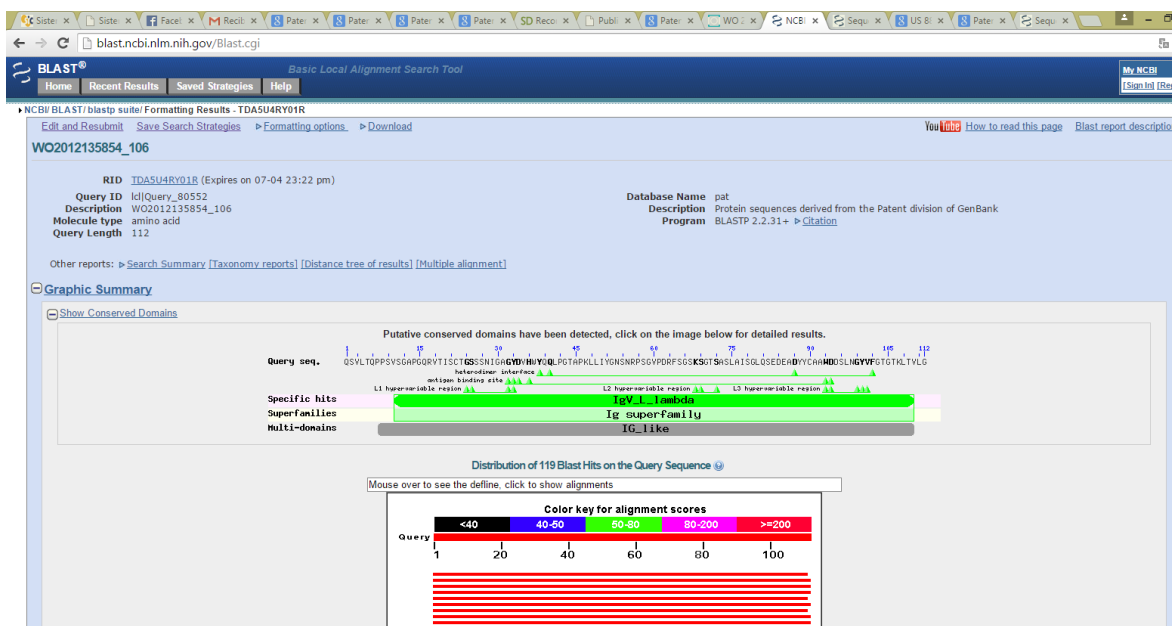
Color key for alignment scores

Query 1 20 40 60 80 100

<40 40-50 50-60 60-70 70-80 80-90 90-100

Esperando www.ncbi.nlm.nih.gov...





Unidad de Invención

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

- Para las regiones variables de la cadena pesada: SEQ ID NO: 50 y 68
- Para l región variable de la cadena liviana: SEQ ID NO: 16, 52 y 106 o SEQ ID NO: 34 y 70

Tabla 1 (Regiones variables de cadena pesada)

SEQ ID NO:	50	68	14	86	104	32
50	100.00					
68	<u>75.21</u>	100.00				
14	62.39	60.17	100.00			
86	55.00	52.99	57.26	100.00		
104	51.28	50.86	47.41	66.10	100.00	
32	47.86	47.41	47.41	50.00	50.43	100.00

Tabla 2 (Regiones variables de cadena liviana)

SEQ ID NO:	16	52	106	88	34	70
16	100.00					
52	<u>90.99</u>	100.00				
106	<u>84.68</u>	<u>86.49</u>	100.00			
88	61.47	60.55	62.39	100.00		
34	49.53	53.27	51.40	48.11	100.00	
70	48.11	50.00	50.94	45.71	<u>82.24</u>	100.00