

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-274153- -7	FECHA: 2015-03-10 17:18:25
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 13-274153- -7
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 2583
 Folios: 6

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/US2012/036456				
Fecha de Presentación Internacional	04/05/2012				

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. 13-274153-00000-0000	21/Noviembre/2013
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-274153-00000-0000	21/Noviembre/2013
	Radicado No. 13-274153-00005-0000	08/Agosto/2014
Dibujos:	Radicado No. 13-274153-00000-0000	21/Noviembre/2013
Secuencias:	Radicado No. 13-274153-00000-0000	21/Noviembre/2013
	Radicado No. 13-274153-00005-0000	08/Agosto/2014
Prioridad:	US 61/483,531	06/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 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° 13-274153-00005-0000).

Título de la solicitud: “Inmunotoxina recombinante dirigida a la mesotelina”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar inmunotoxinas recombinantes mejoradas que se puedan dirigir específicamente a células cancerosas que expresan mesotelina en su superficie.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una molécula quimérica que comprende un polipéptido de fusión que tiene la fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de la PE.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/00, C07K 14/21, C07K 16/30.

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

El objeto de la reivindicación 20 no es patentable de acuerdo con el Art citado, puesto que hace referencia a una célula 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 las reivindicaciones 21 – 22 no es patentable, de acuerdo con el Art 14, puesto que hace referencia a una molécula para ser usada como un medicamento para tratar un cáncer, como adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de ovario, mesotelioma o carcinosarcoma epidermoide.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La molécula quimérica reclamada en la reivindicación 1, la cual corresponde a un polipéptido, no está correctamente caracterizada porque debe reclamarse por su secuencia de aminoácidos completa, con un número de identificación SEQ ID NO., y no a partir de una caracterización general de cada uno de sus componentes:

- M, que corresponde a un anticuerpo, únicamente está definido por su función y no está reclamado por su estructura completa. Se recuerda a la solicitante que la forma correcta de reclamar un anticuerpo es a partir de sus cadenas variables ligera y pesada o sus seis CDRs.
- L1, corresponde a 10 residuos de aminoácidos, pero estos no están definidos, y según la descripción, sólo se tiene sustento para la SEQ ID NO.19 o SEQ ID NO: 68 (Pág. 46).
- FSC, el cual es un sitio de corte de furina, tampoco está caracterizado por los aminoácidos específicos.
- FL, no corresponde a cualquier secuencia de aminoácidos seleccionados independiente de serinas y glicinas, puesto que en la descripción sólo existe soporte para las secuencias SEQ ID NO: 18, 50, 69, 70 (Pág. 46).
- Las sustituciones comprendidas en el dominio funcional III de la PE deben ser caracterizadas y no pueden mencionarse de manera general.
- Además, la expresión “...mantienen la inmunogenicidad de un epítipo...” es un resultado a alcanzar, lo cual debe mencionarse en la descripción pero no debe mencionarse en las reivindicaciones. Se sugiere reemplazar por aquellas características técnicas responsables de dicho resultado.

· A partir de la reivindicación 1 no es posible saber en qué parte del anticuerpo se enlaza L1-FCS-FL-dominio funcional III de la PE. Se recuerda a la solicitante que las reivindicaciones deben ser lo suficiente claras para comprender el alcance de la materia reclamada.

No existe sustento para todas las realizaciones reclamadas en la reivindicación 2. Se sugiere restringir el capítulo reivindicatorio a aquellas realizaciones que fueron probadas puesto que en la descripción sólo existe sustento para un anticuerpo que es un fragmento de proteína Fv estabilizado por disulfuro (Pág. 84).

La reivindicación 3 se refiere de forma general a las regiones variables de inmunoglobulina comprendidas en el anticuerpo, pero no se describe su secuencia. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 5 es redundante puesto que el CDR3 de secuencia SEQ ID NO: 57 ya había sido reclamada en la reivindicación 4. Se recuerda a la solicitante que las reivindicaciones dependientes son para reclamar características técnicas adicionales.

Las reivindicaciones no deben referirse a nombres o nomenclatura propia (SS1) para referirse a los anticuerpos. Estos deben reemplazarse por el número de identificación de las secuencias (reivindicaciones 14 y 15).

Una composición debe caracterizarse a partir de sus ingredientes (principio activo y excipientes) y las proporciones de los mismos (reivindicación 17).

Una molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleotídica de la misma más no por el polipéptido que codifica (reivindicaciones 18 y 24).

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 19);

El polipéptido reclamado en la reivindicación 23, no está correctamente caracterizado porque debe reclamarse por su secuencia de aminoácidos completa, con un número de identificación SEQ ID NO., y no a partir de una caracterización general de cada uno de sus componentes. FL, no corresponde a cualquier secuencia de aminoácidos seleccionados independiente de serinas y glicinas, puesto que en la descripción sólo existe soporte para las secuencias SEQ ID NO: 18, 71, 72 y 73. Las sustituciones comprendidas en el dominio funcional III de la PE deben ser caracterizadas y no pueden mencionarse de manera general. Es necesario indicar la posición donde se realiza la sustitución y el aminoácido resultante, los cuales son los responsables del efecto reclamado. Además, la expresión “...mantienen la inmunogenicidad de un epítipo...” es un resultado a alcanzar, lo cual debe mencionarse en la descripción pero no debe mencionarse en las reivindicaciones. Se sugiere reemplazar por aquellas características técnicas responsables de dicho resultado.

Se sugiere reemplazar la expresión “dominio funcional III de la PE” por dominio funcional III de la exotoxina de *Pseudomonas*”, para que las reivindicaciones sean claras.

Descripción (Art28 D486)

Hay una inconsistencia entre la materia reclamada y la materia divulgada en la descripción porque en los ejemplos de la memoria descriptiva sólo se presentan resultados para una realización de molécula quimérica denominada SS1-LR/GGS/8M, pero en las reivindicaciones se reclama una molécula quimérica con una estructura indefinida y que no está limitada a la modalidad que fue probada. Se sugiere corregir dicha inconsistencia.

7. 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: Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de PE donde: M es cualquier anticuerpo que se una a mesotelina, L1 es 1 a 10 a.a, FCS es sitio de corte de furina compuesto por residuos de a.a. continuos, FL es una cola de 3 a 8 a.a. elegidos entre glicina y serina de forma independiente, Dominio funcional III de PE son residuos de a.a. idénticos a SEQ. 1 de la posición 395 a 613, que comprende i) sustituciones en uno o más residuos del 609-613 de la SEQ 1.

Grupo inventivo 2: Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de PE donde: M es cualquier anticuerpo que se una a mesotelina, L1 es 1 a 10 a.a, FCS es sitio de corte de furina compuesto por residuos de a.a. continuos, FL es una cola de 3 a 8 a.a. elegidos entre glicina y serina de forma independiente, Dominio funcional III de PE son residuos de a.a. idénticos a SEQ. 1 de la posición 395 a 613, que comprende ii) una sustitución de glicina, alanina, valina, leucina o isoleucina por arginina en la posición 490 de SEQ 1.

Grupo inventivo 3: Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de PE donde: M es cualquier anticuerpo que se una a mesotelina, L1 es 1 a 10 a.a, FCS es sitio de corte de furina compuesto por residuos de a.a. continuos, FL es una cola de 3 a 8 a.a. elegidos entre glicina y serina de forma independiente, Dominio funcional III de PE son residuos de a.a. idénticos a SEQ. 1 de la posición 395 a 613, que comprende iii) una sustitución de uno o más residuos de la SEQ.1 que mantiene la inmunogenicidad de un epítipo o subepítipo del dominio III de la PE.

Grupo inventivo 4: Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-dominio funcional III de PE donde: M es cualquier anticuerpo que se una a mesotelina, L1 es 1 a 10 a.a, FCS es sitio de corte de furina compuesto por residuos de a.a. continuos, FL es una cola de 3 a 8 a.a. elegidos entre glicina y serina de forma independiente, Dominio funcional III de PE son residuos de a.a. idénticos a SEQ. 1 de la posición 395 a 613, que comprende iv) una combinación de cualquiera de i)-iii).

Además, no hay unidad de invención entre los cuatro grupos inventivos ya que el concepto común inventivo, molécula quimérica que comprende un anticuerpo de mesotelina unida a un sitio de corte de furina por un conector de 1 a 10 aa, y un dominio funcional III de PE unido al sitio de corte de furina por una cola de 3 a 8 aminoácidos, no cumple con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con el documento D1 (Análisis de patentabilidad para la reivindicación 1).

Se le sugiere al solicitante 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.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009032954	"Deletions in domain ii of pseudomonas exotoxin a that reduce non-specific toxicity"	12/Marzo/2009
D2	US07592426	"Anti-mesothelin Antibodies"	22/Septiembre/2009

El documento D1¹ divulga la forma citotóxica de una inmunotoxina de exotoxina A de Pseudomonas mutada que comprende una secuencia de un sitio de corte de furina conjugada al dominio III de PE (Resumen).

1 <http://www.google.com.br/patents/WO2009032954>

El documento D2² divulga anticuerpos monoclonales y policlonales que se unen específicamente a mesotelina útiles en el tratamiento del cáncer (Resumen).

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Una molécula quimérica que comprende un polipéptido de fusión...”*

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

Características esenciales	D1
Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-Dominio III de la PE	Molécula quimérica (Párr.[0010]) de fórmula R1n-FCS-R2n-R3n-Dominio III de la PE, donde n es 0 o 1 conjugado con un anticuerpo
M= anticuerpo de unión a mesotelina	Anticuerpo de mesotelina SS1 (Párr.[0028], ejemplo 7).
L1= 1 a 10 residuos de aminoácidos	R1= 1 a 10 residuos de aminoácidos
FCS= sitio de corte de furina	FCS= residuos 274 – 284 de SEQ ID NO: 1 o secuencia R H R S K R G W E Q L (Párr. [0034])
FL= 3 a 8 residuos de aminoácidos continuos seleccionados de glicina y serina	R2= 1 a 10 residuos de aminoácidos (Párr.[0010])
Dominio funcional III de la PE residuos 395 a 613 de SEQ ID NO:1	Dominio funcional III de la PE= residuos 395 a 613 de SEQ ID NO:1 (Párr.[0010])

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamda en la reivindicación 1 porque divulga una inmunotoxina con el anticuerpo SS1 anti-mesotelina y una exotoxina de Pseudomonas (PE) mutada que comprende una secuencia del sitio de corte de furina del dominio II de la PE conjugado o fusionado a los residuos 395 – 613 del dominio III de la PE, o variantes de dicha secuencia. Dicho documento también divulga ácidos nucleicos que codifican para dicho polipéptido (Resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la molécula del documento D1 es que el sitio de corte de furina (FCS) y el dominio II de PE están conjugados con un enlazador que consiste de serinas y glicinas.

El efecto que dicha diferencia le otorga a la molécula quimérica es que se mejora la citotoxicidad de la molécula quimérica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la molécula quimérica conocida en el documento D1 para hacerla más citotóxica”.

Sin embargo, el documento D1 ya había sugerido la conjugación del sitio de corte de furina (FCS) y el dominio II de PE, así como sustituciones del dominio III de PE como mecanismos para incrementar la actividad citotóxica de la molécula (Párr. [0020 - 0022],[0029]). Adicionalmente, los enlazadores flexibles de glicina y serina “GS linkers” son conocidos en el estado de la técnica por su capacidad de facilitar la interacción entre los dominios y optimizar la actividad intrínseca de las moléculas fusionadas³, de modo que una persona medianamente versada en la materia habría llevado a cabo la incorporación de un enlazador flexible en la molécula quimérica conocida en el documento D1 y habría llegado de forma previsible al objeto reclamado en la reivindicación 1. Por lo cual, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones 2 – 3, 5 – 19 y 23 – 24 no adicionan características frente a las enseñanzas del documento D1, por lo cual tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

2 http://www.lens.org/lens/patent/US_7592426_B2/fulltext

3 http://parts.igem.org/Protein_domains/Linker

La reivindicación 4 consiste en “Una molécula quimérica que comprende un polipéptido de fusión...”

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

Características esenciales	D1	D2
Molécula quimérica de fórmula M-L1-FCS-FL-Dominio III de la PE	Molécula quimérica (Párr.[0010]) de fórmula R1n-FCS-R2n-R3n-Dominio III de la PE, donde n es 0 o 1 conjugado con un anticuerpo	
M= anticuerpo de unión a mesotelina que comprende en su cadena VH: CDR1 (SEQ ID NO:51), CDR2 (SEQ ID NO:52), y CDR3 (SEQ ID NO:53), Y en su cadena VL: CDR1 (SEQ ID NO: 54), CDR2 (SEQ ID NO: 55), y CDR3 seleccionada de (SEQ ID NO: 56), (SEQ ID NO: 57), (SEQ ID NO: 58), (SEQ ID NO: 59), (SEQ ID NO: 60), (SEQ ID NO: 61), (SEQ ID NO: 62), (SEQ ID NO: 63), (SEQ ID NO: 64), (SEQ ID NO: 65), (SEQ ID NO: 66), y (SEQ ID NO :67).	Anticuerpo de mesotelina SS1 (Párr. [0028], ejemplo 7).	Anticuerpo de mesotelina que comprende la cadena VH de SEQ ID NO: 2 y la cadena VL de SEQ ID NO: 4 (listado de secuencias)
L1= 1 a 10 residuos de aminoácidos	R1= 1 a 10 residuos de aminoácidos	
FCS= sitio de corte de furina	FCS= residuos 274 – 284 de SEQ ID NO: 1 o secuencia R H R S K R G W E Q L (Párr. [0034])	
FL= 3 a 8 residuos de aminoácidos continuos seleccionados de glicina y serina	R2= 1 a 10 residuos de aminoácidos (Párr.[0010])	
Dominio funcional III de la PE residuos 395 a 613 de SEQ ID NO:1	Dominio funcional III de la PE= residuos 395 a 613 de SEQ ID NO:1 que opcionalmente comprende sustituciones (Párr.[0010])	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 4 porque divulga una inmunotoxina con el anticuerpo SS1 anti-mesotelina y una exotoxina de Pseudomonas (PE) mutada que comprende una secuencia del sitio de corte de furina del dominio II de la PE conjugado o fusionado a los residuos 395 – 613 del dominio III de la PE, o variantes de dicha secuencia. Dicho documento también divulga ácidos nucleicos que codifican para dicho polipéptido (Resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y la molécula del documento D1 es que el enlazador entre el sitio de corte de furina (FCS) y el dominio II de PE consiste de serinas y glicinas y que el anticuerpo anti-mesotelina tiene en su cadena VH: CDR1 (SEQ ID NO:51), CDR2 (SEQ ID NO:52), y CDR3 (SEQ ID NO:53), y en su cadena VL: CDR1 (SEQ ID NO: 54), CDR2 (SEQ ID NO: 55), y CDR3 seleccionada de (SEQ ID NO: 56 - 67).

El efecto que dicha diferencia le otorga a la invención es que se consigue una molécula anti-mesotelina específica con citotoxicidad incrementada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la molécula quimérica conocida en el documento D1 para hacerla más citotóxica y específica para un anticuerpo de cadena VH: CDR1 (SEQ ID NO:51), CDR2 (SEQ ID NO:52), y CDR3 (SEQ ID NO:53), y en su cadena VL: CDR1 (SEQ ID NO: 54), CDR2 (SEQ ID NO: 55), y CDR3 seleccionada de (SEQ ID NO: 56 - 67)”.

Sin embargo, la estructura del anticuerpo SS1 ya había sido divulgada previamente en el documento D2, cuyas CDRs de las cadenas variables ligera y pesada son 100% idénticas a las CDRs del anticuerpo reclamado en la presente solicitud:

VL:

Sequence 4 from patent US 7592426

Sequence ID: [gb|ACW81864.1|](#) Length: 232 Number of Matches: 1

▶ [See 3 more title\(s\)](#)

Range 1: 20 to 125 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives
215 bits(548)	7e-74	Compositional matrix adjust.	104/106(98%)	105/106(99%)
Query 2	DIELTQSPAIMASASPGEKVTMT	SASSSVSYMH	WYQOKSGTSPKRWI	DTSKLASGVPGR 61
Sbjct 20	DIELTQSPAIMASASPGEKVTMT	SASSSVSYMH	WYQOKSGTSPKRWI	DTSKLASGVPGR 79
Query 62	FSGSGSGNSYSLSLTSSVEAEDDATYYC	QOWSKHPLT	FGCGTKLEIK	107
Sbjct 80	FSGSGSGNSYSLSLTSSVEAEDDATYYC	QOWSKHPLT	FGSGTKVEIK	125

VH:

Sequence 2 from patent US 7592426

Sequence ID: [gb|ACW81863.1|](#) Length: 468 Number of Matches: 1

▶ [See 3 more title\(s\)](#)

Range 1: 20 to 138 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives
241 bits(615)	8e-81	Compositional matrix adjust.	116/119(97%)	116/119(97%)
Query 2	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFT	GYTMN	WKQSHGKLEWIG	LITPYNGASSY 61
Sbjct 20	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSFT	GYTMN	WKQSHGKLEWIG	LITPYNGASSY 79
Query 62	NQKFRGKATLTVDKSSSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCAR	GGYDGRGFDY	NGQGTTVTVSS	120
Sbjct 80	NQKFRGKATLTVDKSSSTAYMDLLSLTSEDSAVYFCAR	GGYDGRGFDY	NGSGTPVTVSS	138

En ese sentido, para una persona medianamente versada en la materia habría resultado previsible la incorporación de un anticuerpo definido estructuralmente como lo enseña el documento D2 dentro de la molécula química enseñada en el documento D1 el documento D1, más aún cuando el documento D1 ya había sugerido la conjugación del sitio de corte de furina (FCS) y el dominio II de PE, como un mecanismo para incrementar la actividad citotóxica de la molécula (Párr. [0020 - 0022],[0029]). Por lo cual, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009032954	1 – 19 y 23 - 24	Nivel inventivo
D2	US 7592426	4	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-03-17

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon