

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

Señor(a)
ABBVIE INC.
notificacionesip@lloredacamacho.com

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención		Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)		Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/061686				
Fecha de Presentación Internacional	24 de octubre de 2012				

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

1. Documentos estudiados

Descripción	Radicado No. 14-110752-00000-0000	22 de Mayo de 2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-110752-00000-0000	22 de Mayo de 2014
	Radicado No. 14-110752-00007-0000	03 de Julio de 2015
Dibujos:	Radicado No. 14-110752-00000-0000	22 de Mayo de 2014
Oposición(es):	Radicado No. 14-110752-00003-0000	Vitalis S.A.C.I. 5 de Noviembre de 2014
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 14-110752-00006-0000	25 de Mayo de 2015
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/550.619 Fecha: 24 de octubre de 2011	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones en los folios 7 a 31 del Radicado N° 14-110752-00007-0000 del 3 de Julio de 2015, ya que no amplían la materia inicialmente presentada, y sobre dicho capítulo se realizará el análisis de patentabilidad.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 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 estudiarán las reivindicaciones 1 a 76 del capítulo reivindicatorio del Radicado No. 14-110752-00007-0000 del 3 de Julio de 2015.

Título de la solicitud: "INMUNOLIGANTES BIESPECÍFICOS DIRIGIDOS CONTRA TNF E IL-17"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de generar mecanismos que regulen las respuestas inmunes, con el objetivo de tratar patologías asociadas con una variedad de trastornos que involucran elementos inmunes e inflamatorios, tal como enfermedades autoinmunes, especialmente aquellas asociadas con inflamación, trastornos respiratorios, tumores o cánceres, y varios tipos de infecciones virales, bacterianas y parasitarias.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona proteínas de unión multiespecíficas y multivalentes capaces de enlazarse a TNF e IL-17 con alta afinidad, métodos de fabricación de los mismos, y específicamente para su uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12P 21/06

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, con un excesivo número de secuencias de aminoácidos, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Adicionalmente se considera redundante porque contiene una gran cantidad de reivindicaciones que reclaman el mismo objeto.

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

- 1- Las reivindicaciones 1 a 5, 6, 7, 19, 20, 55 a 59 y 64 no son claras ya que no definen una proteína de unión de dominio variable dual (DVD), en términos de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura aminoácida completa indicando las cuatro cadenas polipeptídicas, en donde las dos primeras cadenas polipeptídicas comprenden la fórmula $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante de cadena pesada, X1 es un primer enlazador, y X2 es una región Fc; y las dos segundas cadenas polipeptídicas comprenden la fórmula $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, donde VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera, VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante de cadena ligera, X1 es un segundo enlazador, y X2 no comprende una región Fc. Se le recuerda a la solicitante que la afinidad y especificidad de la proteína de unión del tipo DVD-Ig a los antígenos TNF_{α} e IL-17 depende de la estructura aminoácida de las cuatro cadenas polipeptídicas que comprenden dos dominios variables de cadena pesada (VH), y dos dominios variables de cadena ligera (VL) para cada antígeno, tal y como se evidencia en el capítulo descriptivo (Radicado No. 14-110752-00000-0000; Fig. 1A; Pág. 249, Cuadro 18), y no se presentan pruebas técnicas de que una proteína de unión DVD-Ig sea capaz de unirse específicamente a $TNF/IL-17$ a partir de únicamente una cadena polipeptídica que comprenda dos dominios variables de cadena pesada ó dos dominios variables de cadena ligera (Radicado No. 14-110752-00000-0000, Pág. 253 y 254, Cuadros 20 y 21). Se sugiere a la solicitante definir en la reivindicación independiente la proteína de unión de dominio variable dual (DVD), en términos de la estructura aminoácida completa, unificando todas las secuencias de aminoácidos reclamadas a lo largo del capítulo reivindicatorio, las cuales caracterizan las cuatro cadenas polipeptídicas, que comprenden cada una, dos dominios variables de cadena pesada (VH), o dos dominios variables de cadena ligera (VL) (responsables de la unión a los antígenos $TNF/IL-17$), con el objetivo de poder distinguirla inequívocamente del estado de la técnica.
- 2- Las reivindicaciones 1 a 7, 19, 20, 55 a 57, 59 y 64 no son concisas ni presentan sustento en la descripción, ya que no definen una proteína de unión en términos de los dominios variables específicos de cadena ligera y de cadena pesada que constituyen dicha proteína, y que realmente presentan afinidad dual por los antígenos TNF_{α} e IL-17. En este sentido la solicitante presenta una definición muy amplia de los posibles dominios variables que pueden ser remplazados en la primera o segunda cadena polipeptídica $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$ para cada antígeno, generando una cantidad indeterminada de posibles proteínas de unión, las cuales no han sido probadas por la solicitante, lo cual impide definir el objeto de protección. Adicionalmente se indica que los dominios variables VD1 y VD2 de cadena ligera o de cadena pesada comprenden tres CDRs, los cuales no se encuentran identificados ni definidos con su respectiva SEQ ID No., por lo cual habría una cantidad indeterminada de posibles CDRs que se pueden agrupar en 6CDRs, dando un número de permutaciones que excede lo sustentado por la solicitante. Por lo tanto no es posible establecer cuáles son las características técnicas esenciales estructurales de la materia reclamada por la solicitante, y en consecuencia cualquier cambio en los residuos de aminoácidos de los dominios variables de las proteínas de unión, que presenten actividad afín por los receptores indicados, estaría cubierto por el alcance de las reivindicaciones

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

mencionadas, sin que se haya efectuado realmente una comprobación de su actividad o se tenga evidencia de su efectividad y uso terapéutico. Se sugiere a la solicitante definir en la reivindicación independiente una razonable generalización de las proteínas de unión DVD-Ig, las cuales demostraron ser eficaces en la unión a TNF_{α} e IL-17, y en la neutralización de TNF, tal y como se evidencia en los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo (Radicado No. 14-110752-00000-0000, Pág. 251 a 256, Cuadros 19 a 22).

- 3- Las reivindicaciones 1 a 4, 6, 7, 19, 20, 55 a 57, 59 y 64 no son concisas ya que definen una proteína de unión DVD-Ig, en términos de una excesiva repetición de las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada VD1 y VD2; y de las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de cadena ligera VD1 y VD2. Se sugiere a la solicitante definir en la reivindicación independiente la proteína de unión de dominio variable dual (DVD), en términos de la estructura aminoácida de los dos dominios variables de cadena pesada (VH), y de los dos dominios variables de cadena ligera (VL), y restringir el objeto reclamado a una generalización razonable de cadenas ligeras y cadenas pesadas que caracterizan las proteínas de unión DVD-Ig, las cuales demostraron ser eficaces en la unión a TNF_{α} e IL-17, y en la neutralización de TNF, tal y como se evidencia en los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo (Radicado No. 14-110752-00000-0000, Pág. 251 a 256, Cuadros 19 a 22).
- 4- Las reivindicaciones 12 a 18, 21 a 23, 60 a 63 no son claras porque definen una proteína de unión DVD-Ig, en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de su mecanismo de acción, y en términos del proceso de obtención de dicha proteína, al indicar que VD1 de la primera cadena polipeptídica y VD1 de la segunda cadena polipeptídica se obtienen de un mismo anticuerpo de origen primero y segundo, respectivamente, o la porción de unión de antígeno; que VD1 de la primera cadena polipeptídica y VD1 de la segunda cadena polipeptídica son de un anticuerpo de origen diferentes primero y segundo, respectivamente, o porción de unión de antígeno del mismo; que VD2 de la primera cadena polipeptídica y VD2 de la segunda cadena polipeptídica son de un mismo anticuerpo de origen primero y segundo, respectivamente, o porción de unión de antígeno del mismo; que VD2 de la primera cadena polipeptídica y VD2 de la segunda cadena polipeptídica son de un anticuerpo de origen diferente primero y segundo, respectivamente, o porción de unión de antígeno del mismo; que el primero y segundo anticuerpos de origen, unen diferentes epítopes en el antígeno; que el primer anticuerpo de origen o porción de unión de antígeno del mismo, une el primer antígeno con una potencia diferente de la potencia con el que el segundo anticuerpo de origen o porción de unión de antígeno del mismo, une el segundo antígeno; que el primer anticuerpo de origen o porción de unión de antígeno del mismo, une el primer antígeno con una afinidad diferente de la afinidad con la que el segundo anticuerpo de origen o porción de unión de antígeno del mismo, une el segundo antígeno; que la proteína de unión tiene una constante de velocidad de asociación (Kasoc) a los objetivos uno o más de al menos aproximadamente $10^2 M^{-1} s^{-1}$; por lo menos aproximadamente $10^3 M^{-1} s^{-1}$; por lo menos aproximadamente $10^4 M^{-1} s^{-1}$; por lo menos aproximadamente $10^5 M^{-1} s^{-1}$; o por lo menos aproximadamente $10^6 M^{-1} s^{-1}$; como es medido por resonancia de plasmón superficial; que la proteína de unión a IL-17 (a) modula una función biológica de IL-17; (b) neutraliza IL-17; (c) disminuye la capacidad de IL-17 de unirse a su receptor; (d) disminuye la capacidad de IL-17 pro-humana, IL-17

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

humana madura, o IL-17 humana troncada de unirse a su receptor; y/o (e) reduce uno o más de la producción de citocina dependiente de IL-17, destrucción celular dependiente de IL-17, inflamación dependiente de IL- 17, erosión de los huesos dependiente de IL-17 y el daño a los cartílagos dependiente de IL-17. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las reivindicaciones mencionadas y definir la proteína de unión en términos de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura aminoácida completa.

- 5- Las reivindicaciones 1, 3, 6, 19, 20, 55 a 57 y 64 no son concisas porque reclaman una proteína de unión, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
- 6- Las reivindicaciones 24, 25, 66 y 67 no se encuentran sustentadas en los ejemplos divulgados en la descripción (Radicado No. 14-110752-00000-0000, Pág. 150 a 263, Ejemplos 1 a 4), ya que no existe evidencia con pruebas técnicas, para la producción de un conjugado con una proteína de unión DVD-Ig que comprenda una molécula de inmunoadhesión, un agente para el diagnóstico por imágenes, un agente terapéutico o un agente citotóxico. Se sugiere a la solicitante eliminar la referencia a dichas reivindicaciones ya que no se encuentra soporte en el capítulo descriptivo.
- 7- La reivindicación 26 no se encuentra sustentada en los ejemplos divulgados en la descripción (Radicado No. 14-110752-00000-0000, Pág. 150 a 263, Ejemplos 1 a 4), ya que no existe evidencia con pruebas técnicas, para la producción de una proteína de unión DVD-Ig que tome la forma de un cristal. Se sugiere a la solicitante eliminar la referencia a dicha reivindicación ya que no se encuentra soporte en el capítulo descriptivo.
- 8- Las reivindicaciones 27 y 68 no son claras ya que no definen la secuencia de ADN que codifica la proteína de unión, a partir de sus características técnicas esenciales, especificando la secuencia nucleótida completa con su respectivo SEQ ID NO. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de dichas reivindicaciones e incorporar la secuencia polinucleótida.
- 9- Las reivindicaciones 28, 29 y 69 no son claras porque no definen el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.
- 10- Las reivindicaciones 30 a 33 y 70 no son claras ya que hacen referencia a una célula huésped que no se encuentra definida en términos de una línea celular, por lo cual podría entenderse como parte de un organismo completo y por ende considerarse como un objeto exceptuado de patentabilidad.
- 11- Las reivindicaciones 34, 35 y 71 no son claras ya que no definen un método para producir una proteína de unión, a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación del método.

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

- 12-Las reivindicaciones 37 y 38 no se encuentran sustentadas en los ejemplos divulgados en la descripción (Radicado No. 14-110752-00000-0000, Pág. 150 a 263, Ejemplos 1 a 4), ya que no existe evidencia con pruebas técnicas, para la producción de una composición farmacéutica que comprenda todos los agentes terapéuticos adicionales reclamados. Se sugiere a la solicitante eliminar la referencia a dichas reivindicaciones ya que no se encuentra soporte en el capítulo descriptivo.
- 13-Las reivindicaciones 39 a 43 no son claras ya que no definen un método para generar una proteína de unión capaz de unir dos antígenos, a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación del método. Adicionalmente el método se encuentra definido en términos del producto, es decir a partir de la estructura aminoácida de la proteína de unión.
- 14-Las reivindicaciones 44 a 48, 73 a 76 no son claras ya que no definen un método para determinar la presencia de al menos un antígeno o fragmento del mismo, y la presencia de IL-17 o un fragmento de esta en una muestra de prueba por un inmunoensayo, a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación del método.
- 15-Las reivindicaciones 49 a 53 no son claras ya que no definen un método para determinar la cantidad o concentración de un antígeno o su fragmento en una muestra de prueba por un inmunoensayo, a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación del método.
- 16-La reivindicación 54 no es clara ya que no define un kit a partir de sus características técnicas esenciales, es decir en términos de las preparaciones combinadas de sus componentes individuales, en donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito. Se sugiere a la solicitante realizar las correcciones necesarias.
- 17-Las reivindicaciones 55 y 56 no son concisas porque definen por separado las secuencias de aminoácidos correspondientes a las tres regiones determinantes de complementariedad CDRs de la región variable de cadena pesada (VH), y la región variable de cadena ligera (VL) que caracteriza la proteína de unión a IL-17, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se recuerda a la solicitante que no es correcto definir un anticuerpo de manera parcial, es decir solo en términos de una cadena pesada o ligera, o solo en términos de algunos de los CDRs de la región variable. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las respectivas reivindicaciones y unificar las secuencias de aminoácidos que comprenden las regiones variables completas de cadena pesada y ligera de la molécula de unión que se busca proteger, en una misma reivindicación. Adicionalmente se aclara a la solicitante que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo o molécula variante de

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

unión a un antígeno, dependen de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada uno de los CDRs y por eso se debe definir en términos de las secuencias de aminoácidos completas que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

- 18-La reivindicación 65 no se encuentra sustentada en los ejemplos divulgados en la descripción (Radicado No. 14-110752-00000-0000, Pág. 150 a 263, Ejemplos 1 a 4), ya que no existe evidencia con pruebas técnicas, para el desarrollo de una proteína de unión a la IL-17 humana que comprenda todas las variantes de formatos de anticuerpo reclamados en dicha reivindicación. Se sugiere a la solicitante limitar la materia reclamada a aquellas realizaciones que fueron probadas y demostraron una actividad o efecto.
- 19-Las reivindicaciones 21 a 23, 44 a 46, 49 a 51, 55 a 57, 59, 61 a 63, 73 a 76 no son claras porque los términos *“por lo menos”, “a lo más aproximadamente” “al menos”, “como máximo alrededor”* son imprecisos, lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

6. Análisis de la(s) Oposición(es)

Argumentaciones de Vitalis S.A.C.I.

La opositora manifiesta que el objeto reclamado en la reivindicación 1 no define un compuesto mediante sus características técnicas estructurales únicas, ya que presenta una definición amplia en términos de los dominios variables, en una fórmula que puede incluir una multiplicidad de secuencias descritas por la solicitud, por lo cual la cantidad de posibles anticuerpos no permite a cualquier experto en la materia definir el objeto de protección. Continúa indicando que el anticuerpo dual reclamado no define o precisa una estructura determinada, sino que se limita a dar opciones de cambio en las secuencias de anticuerpos duales, con parejas que sin presentar claridad selecciona posibles CDRs, existiendo de esta forma una cantidad indeterminada de dichas regiones, las cuales se pueden agrupar en 6CDRs, dando un número de permutaciones que excede lo demostrable por la solicitante, y que no guarda un concepto único que permita identificar una característica técnica común. La opositora también manifiesta que al no identificar una única proteína sino una cantidad de moléculas que no han sido definidas técnicamente, cualquier cambio en los residuos de aminoácidos de anticuerpos que tengan actividad afin por los receptores indicados, estaría cubierto por las reivindicaciones, sin que se haya efectuado realmente una comprobación de su actividad o se tenga evidencia de su efectividad y uso terapéutico. La opositora concluye que por lo tanto no se demuestra concisión, suficiencia, soporte ni claridad, ya que para que esto se cumpla, la proteína de unión debe presentar 3CDRs en la cadena pesada y 3CDRs en la cadena ligera en posiciones determinadas, lo cual no se incluye en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

Por otro lado la sociedad opositora afirma, que la solicitud incumple con las excepciones de patentabilidad, ya que las reivindicaciones 78, 80 a 84 hacen referencia a métodos de tratamiento a sujetos por una enfermedad o un trastorno.

En referencia a los requisitos de nivel inventivo, la sociedad opositora indica, que la solicitud no cumple con las especificaciones mínimas entendiendo que los cambios en parejas de dominios afines a diferentes parejas de receptores tales como TNF e IL-17, son de uso rutinario no solo en la técnica sino en la naturaleza, que permite que cada organismo efectúe mutaciones, adiciones, delecciones y sustituciones en secuencias de proteínas como los anticuerpos, mejorando sus propiedades de afinidad al antígeno. Continúa indicando que por si esto fuera poco, en los documentos del estado de la técnica se han descrito ya las mismas fórmulas de anticuerpos duales presentando CDRs definidos en las reivindicaciones. Dado que la característica de los CDRs permite variar entre los presentados por la reivindicación 1, esta característica se supone opcional, entendiendo que no existe una definición precisa en este aspecto.

La sociedad opositora cita el documento US2010/266531 el cual divulga proteínas de unión de dominio variable (DVD-Ig) que comprenden dos regiones variables de un anticuerpo anti-TNF_{alfa} y dos regiones variables de un anticuerpo anti-IL-17, de acuerdo con el mismo formato estructural de las proteínas de unión presentadas en la solicitud. Continúa indicando que con respecto a las proteínas de unión tales como las descritas, pero que comprenden CDRs específicas de las secuencias de aminoácidos, realizando el alineamiento se observa que los dominios variables anti-TNF son parte del anticuerpo D2E7 más conocido como Adalimumab. Por lo tanto concluye la opositora indicando que teniendo en cuenta que la fórmula reclamada es la misma que aquella presentada en la solicitud, que la función de unirse a TNF e IL-17 era sugerida y motivada por esta anterioridad, y que las secuencias CDR reclamadas de igual forma ya habían sido divulgadas, la solicitud no presenta efectos diferentes, sorprendentes o un salto cuantitativo para el estado de la técnica.

Respuesta de la Solicitante

Frente al argumento de la sociedad opositora, según el cual el capítulo reivindicatorio de la solicitud carece de claridad y concisión, la solicitante señala que contrario a tal argumento, la reivindicación 1 efectivamente define las proteínas de unión de la presente invención a partir de sus características técnicas estructurales, esto es, a partir de las secuencias de aminoácidos que la componen, las cuales se encuentran clara y concisamente definidas y además están sustentadas a lo largo de la descripción y del listado de secuencias presentado. Continúa indicando que la manera en que se encuentra redactado el capítulo reivindicatorio permite que la persona versada en la materia pueda claramente definir el alcance de la invención.

En relación a las reivindicaciones 78 y 80 a 84, que hacen referencia a métodos de tratamiento, la solicitante confirma que se harán las modificaciones a la que haya lugar, ya sea como parte de una modificación voluntaria o una vez que este Despacho realice el examen de fondo de conformidad con lo establecido en la Decisión Andina 486 de 2000.

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

En cuanto al incumplimiento del requisito de Unidad de invención, la solicitante manifiesta que, tal y como se apreciará cuando se lleve a cabo el correspondiente examen de fondo, las proteínas de unión reveladas por el solicitante comparten una misma estructura básica, la cual a su vez sustenta plenamente la existencia de un único concepto inventivo.

Finalmente frente al documento US2010/266531, la solicitante asevera que la referencia citada por la sociedad opositora de ninguna manera muestra, enseña o sugiere las proteínas de unión de la presente invención, las cuales están caracterizadas mediante unas secuencias de aminoácidos específicas y que además poseen unas características de unión particulares, que evidentemente las hace inventivas en vista de las enseñanzas del arte previo. Continúa indicando que de hecho el documento citado no revela las secuencias de aminoácidos exactas que son reclamadas en la presente solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

Frente a la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio según el Radicado N° 14-110752-00007-0000 del 3 de julio de 2015, este Despacho considera que aún persisten objeciones frente a la claridad y concisión inicialmente planteadas por la sociedad opositora Vitalis S.A.C.I., como se demostrará más adelante.

En relación al argumento de la sociedad opositora, según el cual las reivindicaciones 78 y 80 a 84, reclaman métodos de tratamiento, este Despacho se permite indicar que dichas reivindicaciones fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado según el Radicado N° 14-110752-00007-0000 del 3 de julio de 2015, por lo cual dichas objeciones se dan por superadas.

En cuanto al incumplimiento del requisito de Unidad de invención, este Despacho se permite indicar que las proteínas de unión dual reveladas por la solicitante comparten una misma estructura básica, relacionada con las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dominios variables de cadena pesada y de cadena ligera, por lo cual la solicitud presenta un único concepto inventivo.

Por otra parte, frente al documento US2010/266531, trasladado por la sociedad opositora, este Despacho se permite indicar que dicha anterioridad divulga proteínas de unión que comprenden una primera y una segunda cadena polipeptídica VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde dicha proteína es capaz de unirse tanto a TNF como a la IL-17 humana (Párr. [0359 - 0363]); por lo cual se considerará dentro del examen de patentabilidad.

En conclusión, los argumentos presentados por las sociedad opositora Vitalis S.A.C.I., prosperan como elementos que permiten desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza y en consecuencia la oposición es considerada como fundada.

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20100266531	“IL-17 binding proteins”	21/Octubre/2010
D2	US20110250130	“TNF-alpha binding proteins”	13/Octubre/2011

El documento D1¹ divulga proteínas de unión que se unen a IL-17 y/o a IL-17F, composiciones que comprenden dichas proteínas, y los métodos para el tratamiento, prevención y diagnóstico de enfermedades relacionadas con IL-17, y para la detección de IL-17 en células, tejidos, muestras , y composiciones (Abstract).

El documento D2² divulga anticuerpos o porciones de unión al antígeno de los mismos, que se unen específicamente al factor-alfa de necrosis tumoral humano (hTNF-α); y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos, así como su uso en métodos terapéuticos y de diagnóstico (Abstract).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La La reivindicación 55 consiste en “Una proteína de unión a IL-17 que comprende al menos una región variable de cadena pesada (región VH) que comprende: (a) tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de cualquiera de las SEQ ID NO: 30, 32, 34, 108-115, 121-317, 527-534, 543, 553, 563, 573, 583, 593, 603, 608, 613, 618, 623, 628, 633, 638, 641, 651, 663, 673, 683, 693, 703, 713, 723, 733, 743, 751, 761, 773, 778, 783, 788, 793, 798, 803, y 811; o (b) cualquiera de las SEQ ID NO: 30, 32, 34, 108-115, 121-317, 527-534, 543, 553, 563, 573, 583, 593, 603, 608, 613, 618, 623, 628, 633,638, 641, 651, 663, 673, 683, 693, 703, 713, 723, 733, 743, 751, 761, 773, 778, 783, 788, 793, 798, 803, y 811” (Pág. 26, Radicado N° 14-110752-00007-0000 del 3 de julio de 2015).

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

Características Esenciales	D1
Proteína de unión a IL-17 que comprende al menos una región variable de cadena pesada (región VH) que comprende	Proteína de unión que se une específicamente a IL-17 que comprende un dominio de unión a antígeno de cadena pesada (VH) (Pág. 5, Párr. [0274 -0277]).
(b) cualquiera de las SEQ ID NO: 30, 32, 34, 108-115, 121-317, 527-534, 543, 553, 563, 573, 583, 593, 603, 608, 613, 618, 623, 628, 633,638, 641, 651, 663, 673,	SEQ ID NO: 720 (Pág. 6, Párr. [0300]) que presenta 100% de identidad y cobertura respecto a la secuencia SEQ ID NO: 34

1<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2010266531A1&KC=A1&FT=D>

2<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011250130A1&KC=A1&FT=D>

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

683, 693, 703, 713, 723, 733, 743, 751, 761, 773, 778, 783, 788, 793, 798, 803, y 811.	reclamada en la solicitud (ver alineamientos).
--	--

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 55 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se divulga una proteína de unión que se une específicamente a IL-17 que comprende un dominio de unión a antígeno de cadena pesada (VH), y un dominio de unión a antígeno de cadena ligera (VL) (Pág. 5, Párr. [0274 -0277]). En realizaciones específicas se divulga que la proteína de unión, puede ser una proteína multivalente, multiespecífica del tipo DVD-Ig, que comprende una primera y una segunda cadena polipeptídica según la formula VD1-(X1)_n-VD2-C- (X2)_n, en dónde; VD1 es un primer dominio variable de la cadena ligera o de cadena pesada; VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera o de cadena pesada; C es un dominio constante de cadena ligera o de cadena pesada; X1 es un enlazador con la condición de que no es CH1; X2 puede o no comprender una región Fc; y n es 0 o 1 (Pág. 6, Párr. [0291-0330]). Además se divulga que la proteína se une a la IL-17 humana, es capaz de modular una función biológica de IL-17, y neutraliza y disminuye la capacidad de que dicho antígeno se una a su receptor (Pág. 9, Párr. [0409 - 0413]). Se indica que la proteína de unión presenta una constante de velocidad de asociación (K_{on}) entre $10^2 M^{-1}s^{-1}$ y $10^6 M^{-1}s^{-1}$, una constante de velocidad de disociación (K_{off}) entre $10^{-3}s^{-1}$ y $10^{-6}s^{-1}$ según se mide a través de resonancia de plasmones superficiales (Pág. 9, Párr. [0414 - 0415]), y por lo tanto una constante de disociación (KD) entre $10^{-7} M$ y $10^{-13} M$ (Pág. 9, Párr. [0416]). En otras realizaciones se indica que la proteína de unión puede estar conjugada con un agente de imagen, una etiqueta fluorescente, una etiqueta bioluminiscente, un agente terapéutico, y un agente citotóxico (Pág. 9, Párr. [0450 - 0453]).

Finalmente se divulgan los ácidos nucleicos que codifican la proteína de unión, los vectores de expresión que los contienen, las células hospederas que comprenden dicho vector, y las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo dichas proteínas, con un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 10, Párr. [0456 - 0469]). Además se presenta un método para producir una proteína de unión que se une a la IL-17, que consiste en cultivar una célula huésped que comprende un vector de expresión que contiene las secuencias de polinucleótidos que codifican la cadena pesada y la cadena ligera de la proteína de unión, en condiciones adecuadas para la expresión del mismo (Pág. 47, Párr. [0831 - 0832]); y un método para determinar la presencia de la IL-17 o un fragmento de esta en una muestra, a través de técnicas ampliamente reconocidas en el estado del arte, tal como un inmunoensayo (Pág. 67, Párr. [0944]).

Cabe resaltar que el documento D1 divulga un dominio variable de cadena pesada (VH) según la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 720 (Pág. 6, Párr. [0300]) de un anticuerpo anti-IL-17 (el dominio variable se emplea para la producción de proteínas de unión del tipo DVD-Ig), la cual presenta 100% de identidad y cobertura respecto a la secuencia SEQ ID NO: 34 reclamada en la solicitud (ver alineamientos); y un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 725 y 735 (Pág. 6, Párr. [0311]) de un anticuerpo anti-IL-17 (el dominio variable se emplea para la producción de proteínas de unión del tipo DVD-Ig), la cual presenta 100% de identidad y cobertura respecto a la secuencia SEQ ID NO: 35 reclamada en la solicitud (ver alineamientos).

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

Región variable de cadena ligera

CLUSTAL O(1.2.3) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S35      EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPS
D1_S725            EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPS
D1_S735            EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPS
*****

SOLICITUD_S35      RFSGSGSGTDFTLTIN GLEAEDAATYYCHQSDTLPH TFGQGTKVDIKR
D1_S725            RFSGSGSGTDFTLTIN GLEAEDAATYYCHQSDTLPH TFGQGTKVDIKR
D1_S735            RFSGSGSGTDFTLTIN GLEAEDAATYYCHQSDTLPH TFGQGTKVDIKR
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SOLICITUD_S35	100.00	100.00	100.00
2: D1_S725	100.00	100.00	100.00
3: D1_S735	100.00	100.00	100.00

Región variable de cadena pesada

CLUSTAL O(1.2.3) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S34      EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITDY
D1_S720            EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITDY
D1_S730            EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITDY
*****

SOLICITUD_S34      AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGT
D1_S720            AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGT
D1_S730            AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGT
*****

SOLICITUD_S34      TVTVSS
D1_S720            TVTVSS
D1_S730            TVTVSS
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SOLICITUD_S34	100.00	100.00	100.00
2: D1_S720	100.00	100.00	100.00
3: D1_S730	100.00	100.00	100.00

En consecuencia, la reivindicación 55 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

Las reivindicaciones 56 a 76 no mencionan alguna característica que haga nueva la proteína de unión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco son nuevas.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Una proteína de unión que comprende una cadena polipeptídica, en donde la cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde; VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada; VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada; C es un dominio constante de cadena pesada; X1 es un enlazador con la condición que no sea CH1; X2 es una región Fc; (X1)n, donde n es 0 o 1; (X2)n, donde n es 0 o 1; y en donde (a) VD1 o VD2 comprende tres CDRs de SEQ ID NO: 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 606, 611, 616, 621, 626, 631, 636, 643, 653, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 753, 763, 771, 776, 781, 786, 791, 796, 801, 805, 807 u 809 o cualquiera de 36-41, 48-72 u 88-97 y la proteína de unión es capaz de unir TNF; (b) VD1 y VD2 independientemente comprenden tres CDRs de SEQ ID NO: 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 606, 611, 616, 621, 626, 631, 636, 643, 653, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 753, 763, 771, 776, 781, 786, 791, 796, 801, 805, 807 u 809 o cualquiera de 36-41, 48-72 u 88-97 y la proteína es capaz de unir TNF (....).” (Pág. 7, Radicado N° 14-110752-00007-0000 del 3 de julio de 2015).

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

Características Esenciales	D1	D2
Proteína de unión que comprende una cadena polipeptídica	Proteína de unión DVD-Ig que comprende una cadena polipeptídica (Pág. 6, Párr. [0291])	Proteína de unión humanizada que comprende un dominio de cadena pesada (VH) y un dominio de cadena ligera (VL) (Pág. 48, Rv. 1 a 7)
La cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n	La cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n (Pág. 6, Párr. [0291])	No registra
VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada	VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada (Pág. 6, Párr. [0292])	No registra
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada	VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada (Pág. 6, Párr. [0293])	No registra
C es un dominio constante de cadena pesada	C es un dominio constante de cadena pesada (Pág. 6, Párr. [0294])	No registra
X1 es un enlazador con la condición que no sea CH1	X1 es un enlazador con la condición que no sea CH1 (Pág. 6, Párr. [0295])	No registra
X2 es una región Fc	X2 es una región Fc (Pág. 6, Párr. [0296])	No registra
(X1)n, donde n es 0 o 1	n es 0 o 1 (Pág. 6, Párr.	

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

	[0297])	No registra
(X2) _n , donde n es 0 o 1	n es 0 o 1 (Pág. 6, Párr. [0297])	No registra
y en donde (a) VD1 o VD2 comprende tres CDRs de SEQ ID NO: 541, 551, 561, 571, 581, 591, 601, 606, 611, 616, 621, 626, 631, 636, 643, 653, 661, 671, 681, 691, 701, 711, 721, 731, 741, 753, 763, 771, 776, 781, 786, 791, 796, 801, 805, 807 u 809 o cualquiera de 36-41, 48-72 u 88-97	VD1 comprende una región variable de cadena pesada (VH) según la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 883 (Pág. 6, Párr. [0299])	Comprende un domino de cadena pesada según la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 31 (Pág. 48, Rv. 6)
La proteína es capaz de unirse a TNF	La proteína de unión es capaz de unirse a TNF-alfa e IL-17 (Pág. 6, Párr. [0298])	La proteína de unión es capaz de unirse a al factor-alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) (Pág. 48, Rv. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una proteína multivalente, multiespecífica del tipo DVD-Ig, capaz de unirse específicamente a la IL-17 y TNF-alfa, que comprende una primera cadena polipeptídica según la formula VD1- (X1)_n-VD2-C- (X2)_n, en dónde; VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada; VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada; C es un dominio constante de cadena pesada; X1 es un enlazador con la condición de que no es CH1; X2 es una región Fc; y una segunda cadena polipeptídica según la formula VD1- (X1)_n-VD2-C- (X2)_n, en dónde; VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera; VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera; C es un dominio constante de cadena pesada; X1 es un enlazador con la condición de que no es CH1; X2 no comprende una región Fc; y n es 0 o 1 (Pág. 6, Párr. [0291-0330]). Se divulga que la proteína de unión presenta una constante de velocidad de asociación (K_{on}) entre 10²M⁻¹s⁻¹ y 10⁶M⁻¹s⁻¹, una constante de velocidad de disociación (K_{off}) entre 10⁻³s⁻¹ y 10⁻⁶s⁻¹ según se mide a través de resonancia de plasmones superficiales (Pág. 9, Párr. [0414 - 0415]), y por lo tanto una constante de disociación (KD) entre 10⁻⁷ M y 10⁻¹³ M (Pág. 9, Párr. [0416]). En otras realizaciones se indica que la proteína de unión puede estar conjugada con un agente de imagen, una etiqueta fluorescente, una etiqueta bioluminiscente, un agente terapéutico, y un agente citotóxico (Pág. 9, Párr. [0450 - 0453]).

Adicionalmente se divulgan los ácidos nucleicos que codifican la proteína de unión, los vectores de expresión que los contienen, las células hospederas que comprenden dicho vector, y las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo dichas proteínas, con un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 10, Párr. [0456 - 0469]). También se presenta un método para generar una proteína de unión capaz de unir dos antígenos, en donde el método comprende los pasos de: a) obtener un primer anticuerpo de origen o porción de unión de antígeno del mismo, capaz de unirse a TNF-alfa, b) obtener un segundo anticuerpo de origen o porción de unión de antígeno del mismo, capaz de unirse a la IL-17 humana, c) construir cadenas polipeptídicas que comprenden la formula VD1- (X1)_n-VD2-C- (X2)_n, d) expresar las cadenas polipeptídicas (Pág. 7 y 8, Párr. [0359 - 0376]); y un método

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

para determinar la presencia de la IL-17 o un fragmento de esta en una muestra, a través de técnicas ampliamente reconocidas en el estado del arte, tal como un inmunoensayo (Pág. 67, Párr. [0944]). Finalmente se divulga un kit para ensayar una muestra de prueba, que permita determinar la presencia, cantidad o concentración de un analito o un fragmento del mismo (Pág. 74, Párr. [1000 - 10001]).

En realizaciones específicas se indica que VD1 comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) derivado de un anticuerpo anti-TNF, caracterizado por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 883, la cual presenta un 82% de identidad y 100% de cobertura (ver alineamientos), respecto a la SEQ ID NO: 41 reclamada en la presente solicitud; y un dominio variable de cadena ligera (VL) derivado de un anticuerpo anti-TNF, caracterizado por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 568, la cual presenta un 87% de identidad y 100% de cobertura (ver alineamientos), respecto a la SEQ ID NO: 726 reclamada en la presente solicitud.

Cadena pesada

CLUSTAL O(1.2.3) multiple sequence alignment

```
D1_S883          EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDY
SOLICITUD_S41    EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYPMHWVRQAPGEGLEWVSGISSNSASIGY
*****
D1_S883          ADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGGQGLVTVS
SOLICITUD_S41    ADSVKGRFTISRDNAQNTLYLQMNSLGDEDVAVYYCVSLTLG-----IGQGLVTVS
*****
D1_S883          S
SOLICITUD_S41    S
*
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: D1_S883	100.00	82.30
2: SOLICITUD_S41	82.30	100.00

Cadena ligera

CLUSTAL O(1.2.3) multiple sequence alignment

```
D1_S568          DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPS
SOLICITUD_S726    DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIENYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLQSGVPS
*****
D1_S568          RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKEIKR
SOLICITUD_S726    RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTQPTTFGQGTKEIKR
*****
```

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: D1_S568	100.00	87.04
2: SOLICITUD_S726	87.04	100.00

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y la proteína de unión divulgada en el documento D1, consiste en sustituciones de aminoácidos puntuales en las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) y en las regiones marco (FR) del dominio variable de cadena pesada (VH).

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de una proteína de unión capaz de unirse a TNF, puesto que la reivindicación no define la estructura aminoácida completa de la proteína de unión del tipo DVD-Ig (con su respectivo SEC ID No), indicando los dominios variables de cadena ligera VD1 y VD2 de la segunda cadena polipeptídica caracterizada por la formula VD1- (X1)_n-VD2-C- (X2)_n; de manera que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, ya que no se evidencian pruebas técnicas, de que una proteína de unión DVD-Ig sea capaz de unirse específicamente a TNF, a partir de únicamente una cadena polipeptídica que comprenda dos dominios variables de cadena pesada (Radicado No. 14-110752-00000-0000, Pág. 253 y 254, Cuadros 17 a 21).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo producir una proteína de unión del tipo DVD-Ig capaz de unirse a un par de antígenos tales como TNF/IL-17 alternativa.

Sin embargo el documento D2 ya divulgaba una proteína de unión, la cual en realizaciones particulares puede ser una proteína de unión del tipo DVD-Ig, capaz de unirse específicamente al factor-alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) (Pág. 2, Párr. [0011]), que comprende un dominio variable de cadena pesada (VH) caracterizado por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 31 (Pág. 29, Párr. [0188]), la cual presenta 100% de identidad y cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 807 reclamada en la presente solicitud (ver alineamientos); y un dominio variable de cadena ligera (VL) caracterizado por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26 (Pág. 19, Párr. [0114]), la cual presenta 100% de identidad y cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 73 reclamada en la presente solicitud (ver alineamientos).

Región variable de cadena pesada (VH)

CLUSTAL O(1.2.3) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S807	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYGVNWVRQAPGKGLEWVSMIWGDGSTDYD
D2_S31	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDYGVNWVRQAPGKGLEWVSMIWGDGSTDYD

SOLICITUD_S807	STLKSRTTISPDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREWHHGPVAYWGQGTLLVTVSS
D2_S31	STLKSRTTISPDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREWHHGPVAYWGQGTLLVTVSS

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S807 100.00 100.00
2: D2_S31          100.00 100.00
```

Región variable de cadena ligera (VL)

CLUSTAL O(1.2.3) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S73      DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQAVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPS
D2_S26             DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQAVSSAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPS
*****

SOLICITUD_S73      RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIKR
D2_S26             RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSTPFTFGQGTKLEIK-
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: SOLICITUD_S73 100.00 100.00
2: D2_S26        100.00 100.00
```

Adicionalmente el mismo documento D1 ya sugería las metodologías para producir proteínas de unión del tipo DVD-Ig TNF/IL-17 (Pág. 6, Párr. [0291-0330]), útiles en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas (Pág. 10, Párr. [0472 -0473]), las cuales se unen a TNF e IL-17 con un EC50 (establecido por ensayo inmunsorbente enlazado por enzima (ELISA)) en el rango pM (Pág. 153 y 154, Tabla 36 y 37), y con una potencia de neutralización *in vitro* de huTNF de DVD-Ig con IC50 en el rango nM (Pág. 155, Tabla 38). Cabe resaltar que las afinidades de unión a los antígenos TNF/IL-17 y la potencia de neutralización de huTNF de las proteínas de unión DVD-Ig producidas por la solicitante, se encuentran en el mismo orden de magnitud de las proteínas de unión divulgadas en el documento D1, tal y como se evidencia en el capítulo descriptivo de la presente solicitud (Cuadro 19 y 22 – Radicado N° 14-110752-00000-0000).

Adicionalmente el documento D1 divulga las metodologías (las cuales son ampliamente reconocidas por la persona normalmente versada en la materia) para la maduración de la afinidad de una proteína de unión por un antígeno de interés, a partir de la identificación de los potenciales sitios en las regiones hipervariables, específicamente en las regiones determinantes de complementariedad (CDRs), que deben ser modificados (sustitución, inserción o delección de aminoácidos); en donde por ejemplo la afinidad de unión de un anticuerpo por un antígeno específico, podría mejorar de un rango nM a pM (Pág. 17, Párr. [0505]).

Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el dominio variable de cadena pesada (VH) según la secuencia SEQ ID NO: 31, y el dominio variable de cadena ligera (VL) según la secuencia SEQ ID NO: 26 de la proteína de unión que se une específicamente al factor-alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) divulgados en el documento D2, y la proteína multivalente, multiespecífica del tipo DVD-Ig, que se une específicamente a la IL-17 y TNF-alfa con alta afinidad, que comprenden cadenas polipeptídicas según la fórmula VD1- (X1)_n-VD2-C- (X2)_n divulgada en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 a 54 no mencionan alguna característica que haga inventiva la proteína de unión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20100266531	55 a 76	Novedad
D1	US20100266531	1 a 54	Nivel inventivo
D2	US20110250130	1 a 54	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 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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

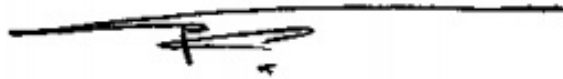
Oficio N° 11697

Ref. Expediente N° 14110752

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

El anterior requerimiento fue elaborado el 18 de octubre de 2016

Atentamente,



DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: MARIO ANDRES FORERO
Revisado: SANDRA CAROLINA CRESPO
Aprobado: