

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12066

Ref. Expediente N° 16099537

Señor(a)
CLOSED JOINT STOCK COMPANY BIOCAD
mde@mdelaw.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/RU2014/000808				
Fecha de Presentación Internacional	27 de octubre de 2014				

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	N° 16-099537-00000-0000	19 de abril de 2016
Reivindicaciones:	N° 16-099537-00000-0000	19 de abril de 2016
	N° 16099537	14 de septiembre de 2016
Dibujos:	N° 16-099537-00000-0000	19 de abril de 2016
Secuencias:	N° 16-099537-00000-0000	19 de abril de 2016
	N° 16-099537-00000-0000	14 de septiembre de 2016
Prioridad(es):	País: RU, FEDERACION RUSA Número: 2014109854 Fecha: 14 de marzo de 2014	
	14/03/2014, RU (FEDERACION RUSA), 2014109854	

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° 12066

Ref. Expediente N° 16099537

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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 34 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° 16099537 del 14 de septiembre de 2016).

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS ANTI-IL-17, UN MÉTODO PARA PRODUCIR Y UTILIZAR LOS MISMOS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener nuevos agentes terapéuticos que tengan como blanco el antígeno IL-17.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo monoclonal aislado que se une de manera específica a la IL-17A humana.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61P 37/06, A61K 39/395, C07K 16/24.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque hace referencia a los métodos para utilizar el anticuerpo o al uso del mismo, materia que no se considera patentable de acuerdo con el Art 14, por lo cual, se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

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

1. La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo ya que se refiere a un anticuerpo monoclonal de unión a IL17A que se define mediante las regiones hipervariables de tipo CDRs, sin embargo las secuencias de aminoácidos para las HCDR1, HDCR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, comprenden cada una alrededor de 8 residuos de aminoácidos de los cuales se encuentran hasta al menos 7 de los mismos definidos a través de posiciones variables de tipo: “X28 (...) X35, X31 (...) X35, X50(...) X58, X94 (...) X100”, en donde cada una de las posiciones comprende hasta 5 posibles residuos de aminoácido como sustituyente, siendo en el capítulo descriptivo únicamente divulgados ensayos que comprenden mutaciones y combinaciones específicas de las mismas sobre el anticuerpo denominado como BCD085 de acuerdo a la divulgado en el ejemplo 8 (Tabla 1, Pág. 61 y 62), por lo que se encuentra que no existe soporte para cualquier combinación de residuos mutantes en cualquiera de los seis CDR's del anticuerpo tal y como se refiere en la reivindicación 1, ya que, la reivindicación comprende una serie casi infinita de posibles combinaciones de secuencias de CDR's que abarcan secuencias incluso nunca desarrolladas en la solicitud o que ni siquiera constituirían CDR's

Oficio N° 12066

Ref. Expediente N° 16099537

de un anticuerpo. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las secuencias de los CDR's evaluados de manera que sea posible distinguir los mismos del estado de la técnica y establecer algún efecto técnico asociado a los mismos.

2. La reivindicación 1 no es clara ya que se refiere a un anticuerpo monoclonal de unión a IL17A que se define mediante las regiones hipervariables de tipo CDRs, sin embargo las secuencias de aminoácidos para las HCDR1, HDCR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, comprenden cada una alrededor de 8 residuos de aminoácidos de los cuales se encuentran hasta al menos 7 de los mismos definidos a través de posiciones variables de tipo: "X28 (...) X35, X31 (...) X35, X50(...) X58, X94 (...) X100", en donde cada una de las posiciones comprende hasta 5 posibles residuos de aminoácido como sustituyente dando lugar a una cantidad casi infinita de posibles combinaciones de aminoácidos para definir un CDR particular, muchas de las cuales no corresponderían ni siquiera a regiones de este tipo. Se sugiere describir los CDRs de cada región por sus secuencias exactas de aminoácidos de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo, evitando referirse a residuos variables de tipo X, de manera que sea posible para el examinador establecer la estructura exacta del objeto reivindicado.
3. La reivindicación 2 no es clara ya que se refiere a un anticuerpo monoclonal de unión a IL-17A, que se define por las secuencias de sus seis CDR's, sin embargo, la referida HCDR2 SEQ ID NO: 8 que según la reivindicación incluye los residuos RIEGGISSTY, no se encuentra dentro de la cadena pesada del anticuerpo (SEQ ID NO: 13 y 15) señalado en las reivindicaciones dependientes 3 y 21, además de no coincidir con ninguna de las posibilidades de sustitución de las señaladas en la reivindicación independiente. Se sugiere revisar las secuencias reclamadas e incluir únicamente aquellas que se encuentren comprendidas dentro de la reivindicación independiente y dentro de la estructura completa de los anticuerpos divulgados en el capítulo descriptivo.
4. La reivindicación 3 no es clara ya que se refiere a un anticuerpo monoclonal de unión a IL-17A humana y menciona la expresión: "*comprende al menos un dominio variable*" para hacer referencia a las secuencias de los dos posibles dominios variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo reivindicado, en donde dicha expresión se considera imprecisa ya que de acuerdo a lo divulgado en capítulo descriptivo los anticuerpos desarrollados por el solicitante comprenden únicamente un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada. Se sugiere evitar incluir expresiones imprecisas que impidan determinar la estructura exacta de las moléculas reivindicadas y referirse en su lugar a términos precisos o rangos concretos.
5. La reivindicación 7 no se encuentra sustentada en la divulgación del capítulo descriptivo ya que se refiere a un anticuerpo monoclonal de unión a IL-17A el cual se selecciona de: "IgG1 o IgG2 o IgG3 o IgG4 o IgA o IgD o IgY", sin embargo en la solicitud únicamente se desarrollan inmunoglobulinas de tipo IgG; es importante resaltar que las inmunoglobulinas IgY son de origen aviar y en la solicitud no se evidencia ningún ensayo con aves o con sustancias de origen aviar (Pág. 44-71 del Radicado N° 16-099537-00000-0000). Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de

Oficio N° 12066

Ref. Expediente N° 16099537

los anticuerpos desarrollados y evaluados de manera que sea posible para el examinador distinguirlos del estado de la técnica.

6. Las reivindicaciones 8 a 12 y 23 a 28 no son claras ya que mencionan las expresiones: *“tiene una afinidad de unión a la IL-17A (...) con una Kd (...)”, “la constante de asociación cinética Kon (...) es de al menos (...)”, “en donde la constante de disociación cinética dis (1/s) (...) es de la menos (...)”, “inhibe la actividad de la IL-17A por menos (...)”, “se produce por células de mamífero, levaduras o bacterias (...)”,* que se consideran resultados a alcanzar y no definen al anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.
7. Las reivindicaciones 13 a 20 no son claras ya que se refieren a unas sustituciones de aminoácidos en la región Fc del anticuerpo, sin embargo aunque las modificaciones se describen por el aminoácido sustituyente y por su posición, no se incluye la secuencia de referencia de la región Fc a la cual está asociada dicha posición. Se recuerda al solicitante que una mutación debe referenciarse mediante el aminoácido sustituyente y su posición con respecto a una secuencia de referencia, por lo que es indispensable incluir la secuencia de la región Fc que ha sido modificada para referir adecuadamente la modificación.
8. Las reivindicaciones 29 y 30 no son claras ya que se refieren a un constructo de ADN o un vector los cuales no se definen estructuralmente por su secuencia completa de nucleótidos. Se recuerda al solicitante que las moléculas reivindicadas se caracterizan estructuralmente por su secuencia completa de nucleótidos, la cual deben encontrarse adjunta en un formato aparte en la descripción y deben mencionarse en las reivindicaciones que las refieran.
9. La reivindicación 33 no es clara ya que se refiere a una composición la cual no se define a través de sus componentes y las proporciones de los mismos. Se sugiere al solicitante definir adecuadamente dicho objeto.
10. La reivindicación 34 no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo ya que se refiere a una composición farmacéutica que comprende ingredientes activos farmacéuticos inhibidores de TNF- α u otros anticuerpos anti IL-17A, sin embargo en los ejemplos divulgados no se evidencia el desarrollo de composiciones que comprendan dichos inhibidores ni otros anticuerpos anti-IL-17A, diferentes a los divulgados en el capítulo descriptivo (Pág. 44-71 del Radicado N° 16-099537-00000-0000). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las composiciones desarrolladas y evaluadas de manera que las mismas se encuentren debidamente soportadas.

5. 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: 14 de marzo de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 12066

Ref. Expediente N° 16099537

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 20110038878	"Antibodies to il-17a"	17/02/2011
D2	Art. 1*	"Improving Antibody Binding Affinity and Specificity for Therapeutic Development"	2009

* Bostrom J., et al., "Improving Antibody Binding Affinity and Specificity for Therapeutic Development". Capítulo 19, Antony S. Dimitrov (ed.), Therapeutic Antibodies: Methods and Protocols, vol. 525, Humana Press, a part of Springer Science Business Media, LLC 2009 DOI 10.1007/978-1-59745-554-1_19

El documento D1¹ divulga anticuerpos diseñados para la unión IL-17A y sus usos (Pág. 1, Resumen)

El documento D2² divulga un protocolo para el mejoramiento de la afinidad de anticuerpos con diversos propósitos como por ejemplo, facilitar la unión entre el mismo antígeno en diferentes especies (Pág. 353, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un anticuerpo monoclonal aislado que se une de manera específica a la IL-17A humana, o un fragmento del mismo que contiene las regiones variables de la cadena pesada (V_H) y ligera (V_L), en donde el anticuerpo o fragmento del mismo comprende (...)"* (Radicado N° 16099537 del 14 de septiembre de 2016).

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo monoclonal que se une a la IL-17A humana, o un fragmento del mismo que comprende:	Un compuesto de unión a IL-17A humana que comprende: (Pág. 57, Rev. 1)	Una metodología para mejorar la afinidad y la especificidad de unión de un anticuerpo que tiene como blanco los CDR's, en donde el anticuerpo es seleccionado de una librería de anticuerpos recopilada en fagos derivados de la tecnología de hibridomas de ratón, en donde se sigue una estrategia general que comprende el diseño de la librería, construcción, selección y mapeo de los clones mejorados que se aplica cuando los CDRs o los residuos FR vernier son aleatorizados en donde los residuos seleccionados
a) 3 regiones hipervariables de la cadena pesada (VH) HCDR1, HCDR2 y HCDR3, en donde HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1: F-T-F-S-X31-X32-X33-X34 - X35 (numeración de acuerdo con el índice Kabat), en donde X31 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende N, D, K, L, P o T; X32 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Y y F; X33 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende A, G, N, S, T o V; X34 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende M e I; X35 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende S, G, N o T; HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2: X50 -I - X52- X52a - X52b- X53-G-X55-X56-X57-X58, en	Al menos una región variable de cadena ligera o un fragmento de unión de la misma, que tiene al menos un numero específico de secuencias de CDRs seleccionadas del grupos de SEQ ID NO: 11-13 y (Pág. 57, Rev. 1)	

1 <https://www.google.com/patents/US20110038878?cl=en>

2 https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-59745-554-1_19

Oficio N° 12066

Ref. Expediente N° 16099537

donde X50 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende R, G, I, L, M y S; X52 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende D y E; X52a es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende G y M; X52b es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende G, L, R y V; X53 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende I y L; X55 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende S, T, L, R y W; X56 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende S, T, S y Y; X57 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende S, T, L, R y W; X58 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Y, T, L y K; HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3: C-A- X94-X95- Y- X97-X98-X99-X100-X100a, en donde X94 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende R, V, A e I; X95 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende N, E, L, S, T y V; X97 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Y, F y V; X98 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende G y S; X99 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende M, A, F, L, P y Y; X100 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Y, F, H, I, S y W; X100a es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Y, A, I, N, R, S y V;		probablemente interactúan con el antígeno o afectan la estabilidad conformacional de los CDRs optimizando la interacción antígeno anticuerpo (Pág. 354, Párr. [3]).
b) 3 regiones hipervariables de la cadena ligera (VL) LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4: T-G-T-S-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35, en donde X28 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende E, N y R; X29 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende D, S y T; X30 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende V, L y R; X31 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende G y V; X32 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende F, Y, L, S, T y V; X33 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende G, L y V; X34 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende N, S, P y R; X35 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Y, W, Ay L; LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5: X50-X51-X52-X53-R-P-S, en donde X50 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende R, E y L, X51 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende V, S y L, X52 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende N y G; X53es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende T, I, K, L, R Y W; LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6: C-X89-X90-X91-X92-X93-X94-X95-X95a-X95b, en donde X89 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende S y A; X90 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende S, G y T, X91 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Y, F, A e I; X92 es un aminoácido	Al menos una región variable de cadena pesada o un fragmento de la misma que tiene al menos un numero específico de secuencias de CDR's seleccionadas del grupo de: SEQ ID NO: 14-20. (Pág. 57, Rev. 1)	

Oficio N° 12066

Ref. Expediente N° 16099537

seleccionado del grupo que comprende K y R; X93 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Ay S; X94 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende G y F; X95 es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende G y H; X95a es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende T; X95b es un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Y, I, L y VV.		
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto de unión a IL-17A humana que comprende: Al menos una región variable de cadena ligera o un fragmento de unión de la misma, que tiene al menos un numero específico de secuencias de CDRs seleccionadas del grupos de SEQ ID NO: 11-13 y al menos una región variable de cadena pesada o un fragmento de la misma que tiene al menos un numero específico de secuencias de CDR's seleccionadas del grupo de: SEQ ID NO: 14-20. (Pág. 57, Rev. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la molécula de unión del documento D1 consiste en que el anticuerpo de la solicitud señala secuencias diferentes para cada uno de los seis CDR's de unión al antígeno.

No se puede establecer un efecto técnico asociado a un anticuerpo que presente las secuencias de CDR's de unión que se refieren en la reivindicación 1, en razón que los seis CDR's del anticuerpo comprenden aproximadamente 8 residuos de los cuales se incluyen en algunos casos hasta 7 residuos variables con hasta cinco posibles aminoácidos sustituyentes, por lo que se considera que no existe algún tipo de base estructural que permita caracterizar un anticuerpo de unión a IL-17A. De acuerdo a lo anterior, no es posible asociar todas las estructuras abarcadas por la reivindicación 1, con todas las evaluadas en el capítulo descriptivo, ni mucho menos determinar algún efecto técnico asociado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el anticuerpo de unión a IL-17A conocido en D1 para generar un anticuerpo de estructura alternativa.

Sin embargo, una metodología para mejorar la afinidad y la especificidad de unión de un anticuerpo que tiene como blanco los CDR's, en donde el anticuerpo es seleccionado de una librería de anticuerpos recopilada en fagos derivados de la tecnología de hibridomas de ratón, y en donde se sigue una estrategia general que comprende el diseño de la librería, construcción, selección y mapeo de los clones mejorados que se aplica cuando los CDRs o los residuos FR vernier son aleatorizados, en donde, los residuos seleccionados probablemente interactúan con el antígeno o afectan la estabilidad conformacional de los CDRs optimizando la interacción antígeno anticuerpo (Pág. 354, Párr. [3]), ya había sido divulgada en el documento D2 que enseña, como el método allí descrito ha sido aplicado satisfactoriamente a muchos anticuerpos (Pág. 354, Párr. [3]), y como dichos anticuerpos pueden ser empleados para validar blancos terapéuticos y examinar el perfil de seguridad en modelos preclínicos con animales antes de desarrollar seguimientos costosos (Pág. 353, Resumen).

Oficio N° 12066

Ref. Expediente N° 16099537

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, emplearía la metodología divulgada en el documento D2 en para generar un anticuerpo alternativo al divulgado en el documento D1 y llegaría así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 y 2 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 20110038878	1 y 2	Nivel Inventivo
D2	Art. 1*	1 y 2	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.

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.

Atentamente,

Oficio N° 12066

Ref. Expediente N° 16099537



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ
Revisado: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA.
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ