

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14027

Ref. Expediente N° 16006294

Señor(a)
UCB BIOPHARMA SPRL
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - 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/EP2014/062478				
Fecha de Presentación Internacional	13 de junio 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° 16-006294-00000-0000	13 de enero de 2016
Reivindicaciones:	N° 16-006294-00000-0000	13 de enero de 2016
	N° 16-006294-00003-0000	10 de junio de 2016
Dibujos:	N° 16-006294-00000-0000	13 de enero de 2016
Prioridad(es):	País: GB, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA Número: 1310544.0 Fecha: 13 de junio de 2013	

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.

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)

Oficio N° 14027

Ref. Expediente N° 16006294

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 38 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° 16-006294-00003-0000).

Título de la solicitud: “OBTENCIÓN DE UN LIGANDO TERAPÉUTICO MEJORADO”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar métodos para la obtención de ligandos terapéuticos mejorados con base en la información biofísica molecular e información estructural existente.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para diseñar un ligando *ab initio* que se enlazará a un sitio de unión de un destino macromolecular, o un método para identificar una modificación a un ligando con el fin de mejorar su afinidad con un sitio de unión de un destino macromolecular.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): G06F 19/00, G06F 19/16.

4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 D 486)

El objeto de las reivindicaciones 34 a 38 no es patentable, de acuerdo con el Art 14, ya que a pesar de que se encabeza como “*un método*” en realidad se refiere al uso de una base de datos, ya que menciona la expresión “*para uso*” y por lo tanto se refiere a materia no patentable.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es general, ya que no refiere el objeto de la solicitud y además contiene el término “mejorado” que se considera un atributo, el cual no puede considerarse una característica esencial que defina el método de la solicitud. Se sugiere referir en el título de manera específica el método reivindicado el cual de acuerdo con los ejemplos del capítulo descriptivo se refiere a un método para el diseño y modificación de anticuerpos específicos *in silico* mediante estrategias computacionales.

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

1. Las reivindicaciones 1 y 32 no se encuentran sustentadas en el capítulo descriptivo, ya que se encabezan como “*un método para diseñar un ligando ab initio que se enlazará a un sitio de unión de destino macromolecular (...)*” sin embargo de acuerdo con los ejemplos divulgados solo existe sustento para:
(i) un método para la maduración de la afinidad de un fragmento Fab de un anticuerpo anti-IL7F que comprende la identificación de átomos (theta) objetivo dentro del epítipo IL17F, la creación de una base de datos de IOTA, la superposición de los datos IOTA sobre la superficie del epítipo IL17F, la visualización de conjuntos de datos IOTA IL17F, la inspección de mapas de densidad iota para interacción con átomos paratopo del fragmento Fab 496 y el análisis de las moléculas generadas mediante métodos de biología molecular, o para

Oficio N° 14027

Ref. Expediente N° 16006294

(ii) un proceso automatizado para mejorar la estabilidad de las cadenas ligeras y pesadas de un anticuerpo (Ab) que comprende: la identificación de átomos (θ) objetivos en la cadena ligera y pesadas de la Fv de un fragmento de anticuerpo Fab, la superposición de datos IOTA sobre la superficie de interfaz de las cadenas ligeras y pesadas, la inspección de los mapas de densidad IOTA para intersección con los átomos de las cadenas pesadas-ligeras y el análisis de las moléculas modificadas generadas mediante métodos de biología molecular (Pág. 35-66 del radicado N° 16-006294-00000-0000).

Por lo que, no existe evidencia del diseño de moléculas de unión diferentes a los anticuerpos señalados y no existe evidencia del desarrollo de alguna molécula mediante el sistema *“ab initio”*, o sin partir de alguna estructura molecular para un anticuerpo previamente existente. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los métodos desarrollados y evaluados que se encuentren soportados de acuerdo con lo divulgado en el capítulo reivindicatorio.

2. La reivindicación 1, 5, 12, 19, 27 y 32 no son claras ya que se refieren a un método para diseñar un ligando *ab initio* o para identificar una modificación a un ligando para mejorar la afinidad a un sitio de unión el cual se define a través de las siguientes expresiones: *“tipo de átomo (...) particular”*, *“y dichos datos recolectados para una pluralidad de contactos (...)”*, *“del posible ligando (...)”*, *“se subdivide en una pluralidad (...)”*, *“se determinan por una pluralidad (...)”*, *“se identifica una pluralidad (...)”* o *“incorpore una pluralidad (...)”* en donde los términos “particular”, “pluralidad” y “posible” se consideran imprecisos y no establecer adecuadamente los átomos y ligandos mencionados en los pasos del método. Se sugiere al solicitante reemplazarlos por términos precisos o rangos concretos.
3. Las reivindicaciones 1 y 2, 5, 6, 9, 11 a 13, 18 a 21, 25 a 27 y 33 no son claras ya que se refiere a un método para diseñar un ligando *ab initio* o para identificar una modificación a un ligando para mejorar la afinidad a un sitio de unión el cual se define a través de las siguientes expresiones: *“llevando a una mejora en la afinidad del posible ligando modificado (...) comparado con (...)”*, *“en donde cada contacto intramolecular o intermolecular no enlazante en la base de datos (...) que interactúan y específicamente entre un átomo”*, *“en un caso en el que se cumple la siguiente condición: $s-Rw < t$ (...) en donde el tipo de átomo θ se identifica de forma única (...)”*, *“también se cumple la siguiente condición : (...)”*, *“se identifica como uno y solo uno de: los 167 átomos distintos al hidrogeno (...)”*, *“se subdivide en una pluralidad de tipos de átomo (...)”*, *“sí: i) el tipo de átomo θ del contacto estuviera ubicado en la posición del átomo θ correspondiente en el sitio de unión de destino (...)”* *“una densidad de (...) está por encima de un umbral (...)”*, *“si la ubicación teórica de un átomo (...) se intersecta (...) entonces el átomo θ es excluido (...)”*, *“que aumenta el grado de solapamiento (...)”*, *“seleccionar un subconjunto de las modificaciones con base en uno o ambos de los siguientes factores (...)”*, *“ t es igual a (...)”* *“en donde para cada uno o más de los residuos de reemplazo que no cree conflicto con átomos adyacentes (...)”* *“identificados por producir una mayor intersección que los átomos (...) que proporcionan una mejora en la afinidad mayor a un umbral predeterminado, “que resulten en una mayor afinidad por encima del umbral (...)” o “para formar grupos de contacto identificados en donde el átomo θ es uno y solo uno de los 167 (...)” que se consideran resultados a alcanzar*

Oficio N° 14027

Ref. Expediente N° 16006294

y no definen al método reivindicado y/o comprenden fórmulas matemáticas que no constituyen pasos esenciales del método reivindicado, puesto que la reivindicación incluiría todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a dicho fin. Se sugiere reemplazar dichas menciones por los pasos esenciales definidos por las condiciones específicas en que debiera realizarse el método.

4. Las reivindicaciones 29, 30 y 31 no son claras ya que reclaman un ligando terapéutico el cual no se caracteriza estructuralmente. Se recuerda al solicitante que una molécula debe definirse por su estructura completa, en el caso de referir una molécula proteica debe referenciarse su secuencia completa de aminoácidos que la define, en el caso de una molécula de anticuerpo deben incluirse las secuencias de sus regiones variables de cadena ligera y pesada o las secuencias de sus 6 CDR's de unión al antígeno.
5. Las reivindicaciones 30 y 31 no son concisas, ya que se encabezan como “*un método o un ligando*” por lo que refieren a dos objetos diferentes en la misma reivindicación. Se recuerda al solicitante que cada reivindicación debe reclamar un único objeto, por lo que si se reclama un método este debe definirse por sus pasos esenciales, y si se reclama una molécula proteica esta debe definirse por su secuencia completa de aminoácidos.

6. 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: 13 de junio de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20080319677	“Systems and Methods for Designing Molecules with Affinity for Therapeutic Target Proteins”	25/Diciembre/2008
D2	Art. 1*	“The computational design of protein-ligand interfaces”	Agosto/2011

* “The computational design of protein-ligand interfaces”, (2011), Morin A. Tesis Doctoral en Fisicoquímica Biológica, Escuela de Grado de la Universidad de Vanderbilt, Nashville, Tennessee, USA, Págs. 1-183.

El documento D1¹ divulga métodos para diseñar moléculas con afinidad por proteínas blanco, particularmente sistemas y métodos para la unión de fragmentos de moléculas a los sitios de unión de una proteína blanco, así como los sistemas y métodos útiles para el diseño activo de moléculas en el descubrimiento de drogas (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga el diseño *in silico* de proteínas de alta afinidad a ligandos pequeños empleando el programa ROSETTA, en donde se escogió como modelo la 1,4-β-xylanasa de *Nonomuraea flexuosa* como plantilla de proteína sobre la cual

1 <https://www.google.ch/patents/US20080319677>

2 http://etd.library.vanderbilt.edu/available/etd-05182011-125917/unrestricted/A_Morin_PhD_Dissertation_2011_FINAL.pdf

Oficio N° 14027

Ref. Expediente N° 16006294

desarrollar los diseños, se obtuvieron 12 proteínas derivadas de esta plantilla las cuales se produjeron y evaluaron para la unión a su ligando, sin embargo aunque se obtuvieron estructuras precisas esta precisión no se tradujo en predicción exacta de afinidad de unión (Pág. 47, resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para diseñar un ligando ab initio que se enlazara a un sitio de unión de un destino macromolecular, o para identificar una modificación a un ligando con el fin de mejorar su afinidad con un sitio de unión de un destino macromolecular, el cual comprende: (...)”* (Radicado N° 16-006294-00000-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Método para diseñar un ligando ab initio o para identificar una modificación en un ligando que comprende	Método para diseñar una molécula con afinidad por una proteína blanco que comprende: (Pág. 21, Rev. 2)	Metodología para el diseño computacional de ligandos (Pág. 32, Fig. 2.1 A)
a) identificar una lista de destino de los átomos que forman la superficie del sitio de unión objetivo;	Evaluar la posición de un fragmento de molécula en relación a un campo de distribución de densidad sobre una estructura tridimensional de una proteína objetivo (Pág. 21, Rev. 2)	Identificar ligandos de manera aleatoria y posicionarlos en su orientación y posición (Pág. 32, Fig. 2.1 A)
b) identificar cada átomo, en adelante conocido como un átomo theta, en la lista de destino como un tipo particular de átomo theta;	Obtener las coordenadas tridimensionales para cada átomo en el fragmento de la molécula (Pág. 21, Rev. 2)	
c) Extraer información sobre contactos átomo a átomo intramoleculares o intermoleculares no enlazantes de una base de datos estructural de macromoléculas biológicas, en donde el primer átomo en un par de átomos en contacto es un tipo de átomo theta particular y el segundo átomo opuesto del par, en adelante conocido como átomo iota, es un tipo de átomo iota particular, en donde dicha información comprende datos espaciales y/o contextuales sobre el átomo iota respecto al átomo theta, y dichos datos recolectados para una pluralidad de contactos del tipo de átomo theta específico de dicha base de datos se conoce en adelante como un grupo de contacto theta;	No se menciona	Utilizar la información de una biblioteca conformacional de ligandos y de estructuras de proteínas ensambladas (Pág. 32, Fig. 2.1 A)
d) para cada átomo theta identificado en la lista de destino del paso b), superponer, en el sitio de unión de destino, datos relacionados con tipo de átomo iota particular, o un grupo predeterminado de tipos de átomo iota relacionados, a partir	Determinar un nuevo conjunto de parámetros rotacionales y geométricos maximizando la superposiciones ente las posiciones de los átomos en el fragmento de molécula y el	Escanear las posiciones y orientaciones del ligando (Pág. 32, Fig. 2.1 A)

Oficio N° 14027

Ref. Expediente N° 16006294

del grupo de contacto theta correspondiente tornado en el paso c);	campo de distribución de densidad (Pág. 21, Rev. 2)	
e) combinar y/o analizar los datos superpuestos de tal manera que se pueda predecir una o más regiones favorecidas del sitio de unión en donde el tipo de átomo iota particular o el grupo predeterminado de tipos de átomo iota relacionados tiene una alta propensión teórica; y	Evaluar la geometría del complejo entre el fragmento de molécula y la proteína blanco (Pág. 21, Rev. 2)	Optimizar de manera combinatoria mediante simulaciones de alineamientos por el algoritmo de Monte Carlo para rediseñar las cadenas laterales de los aminoácidos (Pág. 32, Fig. 2.1 A)
f) comparar con un ligando teóricamente acoplado al sitio de unión, el tipo y la posición de uno o más de los átomos del ligando con las regiones favorecidas pronosticadas para los respectivos tipos de átomo iota, para identificar una modificación al posible ligando, en términos de átomos alternativos y/o adicionales del posible ligando.	No se menciona	Establecer la favorabilidad energética de las estructuras optimizadas con base en las plantillas y obtener los modelos de ligando acoplados a proteína (Pág. 32, Fig. 2.1 A).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para diseñar una molécula con afinidad por una proteína blanco que comprende: evaluar la posición de un fragmento de molécula en relación a un campo de distribución de densidad sobre una estructura tridimensional de una proteína objetivo, obtener las coordenadas tridimensionales para cada átomo en el fragmento de la molécula, determinar un nuevo conjunto de parámetros rotacionales y geométricos maximizando la superposiciones ente las posiciones de los átomos en el fragmento de molécula y el campo de distribución de densidad y evaluar la geometría del complejo entre el fragmento de molécula y la proteína blanco (Pág. 21, Rev. 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento divulgado de D1 consiste en que el método de la solicitud comprende los pasos de extraer los conjuntos de contacto theta y de comparar la molécula candidata acoplada con las regiones favorecidas predichas.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un método para diseñar un ligando o para identificar una modificación en un ligando que comprenda los pasos de extraer los conjuntos de contacto theta y de comparar la molécula candidata acoplada con las regiones favorecidas predichas, ya que no se mencionan las condiciones específicas en dichos pasos que permiten el desarrollo del método. Adicionalmente en los ejemplos divulgados solo existe el desarrollo de: un método para la maduración de la afinidad de un anticuerpo anti-IL-17A y de un proceso automatizado para mejorar la estabilidad de las cadenas ligeras y pesadas de un anticuerpo denominado Fab X, en donde la información extraída y empleada para la comparación con las regiones modeladas o favorecidas es específica del sitio de unión de dichas moléculas de anticuerpo y no de cualquier ligando de unión o proteína de unión (Pág. 35-66 del radicado N° 16-006294-00000-0000).

Oficio N° 14027

Ref. Expediente N° 16006294

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para desarrollar un método alternativo para el diseño o modificación de un ligando.

Sin embargo, la metodologías para el diseño computacional de ligandos que comprenden los pasos de: Identificar ligandos de manera aleatoria y posicionarlos en su orientación, utilizar la información de una biblioteca conformacional de ligandos y de estructuras de proteínas ensambladas, escanear las posiciones y orientaciones del ligando, optimizar de manera combinatoria mediante simulaciones de alineamientos por el algoritmo de Monte Carlo para rediseñar las cadenas laterales de los aminoácidos y establecer la favorabilidad energética de las estructuras optimizadas con base en las plantillas y obtener los modelos de ligando acoplados a proteína (Pág. 32, Fig. 2.1 A), ya había sido divulgado en el documento D2 que se refiere a un método específico diseño y re-diseño de proteínas que es reproducible y genera interfaces para pequeñas moléculas y ligandos peptídicos empleando técnicas de diseño racional *in silico*, que establecen un método computacional robusto y exitoso para el establecimiento y diseño de interacciones proteína-ligando que tiene amplias aplicaciones en el campo de las ciencias básicas, así como en el desarrollo de proteínas terapéuticas (Pág.1 y 2, líneas 15-17 y 1-3).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la información de una biblioteca conformacional de ligandos y de estructuras de proteínas ensambladas para establecer la favorabilidad energética de las estructuras optimizadas de acuerdo con el método del documento D2, en el procedimiento divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 19 y 22 a 33 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 – 19 y 22 - 33 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20080319677	1 – 19 y 22 - 33	Nivel Inventivo
D2	Art. 1*	1 – 19 y 22 - 33	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

Oficio N° 14027

Ref. Expediente N° 16006294

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,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ
Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ