

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12176

Ref. Expediente N° NC2017/0005404

Señor(a)
ELEVEN BIOTHERAPEUTICS INC.
notificaciones@clarkemodet.com.co

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/US2015/059532				
Fecha de Presentación Internacional	6 de noviembre de 2015				

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	NC2017/0005404	30 de mayo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0005404	30 de mayo de 2017
	NC2017/0005404	11 de octubre de 2017
Dibujos:	NC2017/0005404	30 de mayo de 2017
Secuencias	NC2017/0005404	30 de mayo de 2017

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12176

Ref. Expediente N° NC2017/0005404

Prioridades:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número:	62/077,105
	Fecha: 7 de noviembre de 2014		
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número:	62/247,705
	Fecha: 28 de octubre de 2015		
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número:	62/087,448
	Fecha: 4 de diciembre de 2014		

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

Se aceptan las modificaciones presentadas a las reivindicaciones bajo el radicado N° NC2017/0005404 del 11 de octubre de 2017, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el art. 34 de la Decisión 486

4. 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 19 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0005404 del 11 de octubre de 2017).

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS CONTRA IL-6” (Rad. N° NC2017/0005404 del 11 de octubre de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener moduladores de IL-6 para el tratamiento de enfermedades oculares.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12176

Ref. Expediente N° NC2017/0005404

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque comprende una VH CDR1 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:31, una VH CDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32, una VH CDR3 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:33, una VL CDR1 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:34, una VL CDR2 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:35, y una VL CDR3 que comprende la secuencia de SEQ ID NO:36.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/24, A61P 27/02, A61K 39/00.

5. De la solicitud de patente

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

1. Las reivindicaciones 1 a 12 no son claras ya que no refieren en su encabezado la característica funcional que corresponde a la unión al antígeno IL-6 del anticuerpo reclamado. Se sugiere recordar al solicitante que un anticuerpo se define a través de su estructura y función, por lo que debe incluirse la característica funcional en el preámbulo de la reivindicación.
2. Las reivindicaciones 2 a 7 no son concisas ya que son redundantes y reclaman los mismos objetos de las reivindicaciones 7 a 10, además se refieren al anticuerpo mediante una secuencia que corresponde ya sea a su cadena pesada o a su cadena ligera sin mencionar ambas combinaciones de estructuras en una misma reivindicación. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que reclamen los mismos objetos por las mismas características técnicas, también se recomienda reclamar el anticuerpo por sus combinaciones específicas de cadenas pesadas y ligeras en la misma reivindicación.
3. La reivindicación 11 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción, ya que se refiere a variantes del anticuerpo que comprenden mutaciones en “una o más” posiciones que corresponden a: H311, D313, I254, o H436 en la SEQ ID NO:41, por lo que podría incluir anticuerpos con combinaciones de dichas mutaciones o con las cuatro mutaciones, todos los cuales no han sido explorados en la solicitud, ya que allí solamente existe

Página 3 de 8

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12176

Ref. Expediente N° NC2017/0005404

evidencia del desarrollo de un anticuerpo que comprende la SEQ ID NO: 41 y la mutación H311 (Ej. 18, Pág. 169). Se sugiere al solicitante definir de manera precisa la reivindicación mencionando las combinaciones exactas de mutaciones de acuerdo con lo soportado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la prioridad: 7 de noviembre de 2014 y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014074905	"IL-6 antagonists and uses thereof"	15/Mayo/2014

El documento D1¹ divulga antagonistas de IL-6 que se unen al sitio de unión II de IL-6 y sus métodos asociados (Pág. 1, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 11 consiste en: *"El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de conformidad con las reivindicaciones 4 o 9, caracterizado porque el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende una mutación en una o más posiciones que corresponden a H311, D313, I254, o H436 en SEQ ID NO:41."* (Radicado N°. NC2017/0005404 del 11 de octubre de 2017).

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

Características esenciales	D1
Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno, que comprende una secuencia de cadena pesada que comprende una SEQ ID NO:41 o SEQ ID NO: 47 y una secuencia de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:42 caracterizado porque	Un anticuerpo anti-IL-6 o fragmento de unión que comprende una región variable SEQ ID NO: 1 y 2 (Pág. 3, líneas 6-10)

1 <https://patents.google.com/patent/WO2014074905A1/en?q=WO2014074905>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12176

Ref. Expediente N° NC2017/0005404

Comprende una mutación en una o más posiciones que corresponden a H311, D313, I254, o H436 en SEQ ID NO: 41.	O un fragmento de unión SEQ ID NO: 23 que comprende una mutación H311, I254 y H346 (Pág. 3, líneas 23 y 24)
--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque divulga un anticuerpo anti-IL-6 o fragmento de unión que comprende unas regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 1 y de cadena ligera SEQ ID NO: 2 (Pág. 3, líneas 6-10) o un fragmento de unión SEQ ID NO: 23 que comprende una mutación H311, I254 y H346 (Pág. 3, líneas 23 y 24). En donde la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 1 del documento D1 está comprendida dentro de un dominio de unión SEQ ID NO: 23 que es 99,1% idéntico a la SEQ ID NO: 41 de la solicitud, en tanto que, la región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 2 del documento D1 es 100% idéntica a la región variable de cadena ligera de la solicitud SEQ ID NO: 42 como se evidencia en la Figuras 1 y 2.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```

SEQ_ID_NO_41      QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYVLEPNYLIEWVRQAPGQGLEWMGVITPGGGTINY
WO_2014_074905_23 QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYALSNYLIEWVRQAPGQGLEWMGVITPGSGTINY
*****

SEQ_ID_NO_41      AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSRWDPLYYYALEYWGQGTITVTV
WO_2014_074905_23 AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSRWDPLYYYALEYWGQGTITVTV
*****

SEQ_ID_NO_41      SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
WO_2014_074905_23 SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
*****

SEQ_ID_NO_41      SSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGPS
WO_2014_074905_23 SSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCAPPVAGPS
*****

SEQ_ID_NO_41      VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
WO_2014_074905_23 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
*****

SEQ_ID_NO_41      FRVSVLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT
WO_2014_074905_23 FRVSVLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT
*****

SEQ_ID_NO_41      KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQ

```

Página 5 de 8

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12176

Ref. Expediente N° NC2017/0005404

WO_2014_074905_23	KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ *****
SEQ_ID_NO_41	GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
WO_2014_074905_23	GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK *****

Figura 1. Alineamiento entre la SEQ ID NO: 41 de la solicitud y la SEQ ID NO: 23 del documento D1, en donde se subrayan los CDR's de unión y se resaltan los residuos de aminoácidos diferentes.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ_ID_NO_42	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC <u>RASESVDNYGIPFMN</u> WYQQKPGQPPKLLIY <u>AASNRRGS</u>
WO2014074905_2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC <u>RASESVDNYGIPFMN</u> WYQQKPGQPPKLLIY <u>AASNRRGS</u> *****
SEQ_ID_NO_42	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC <u>QOSEEVPLT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVF
WO2014074905_2	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC <u>QOSEEVPLT</u> FGQGTKLEIKRTVAAPSVF *****
SEQ_ID_NO_42	IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
WO2014074905_2	IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS *****
SEQ_ID_NO_42	STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
WO2014074905_2	STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC *****

Figura 2. Alineamiento entre la SEQ ID NO: 42 de la solicitud y la SEQ ID NO: 2 del documento D1 en donde se subrayan los CDR's de unión.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en que la secuencia de cadena pesada de la solicitud SEQ ID NO: 41 comprende cuatro sustituciones: V28, P30, T51 y G55.

El efecto técnico asociado a las mutaciones en la cadena pesada es una menor constante de disociación (kD) que resulta en el mejoramiento de la afinidad de unión con respecto al anticuerpo de partida EBI-029 no mutado, que comprende los aminoácidos A28V/I51T/S55G (Pág. 165, Tabla 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el anticuerpo anti-II-6 conocido en D1 para obtener un anticuerpo con mejor afinidad de unión al antígeno.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12176

Ref. Expediente N° NC2017/0005404

Sin embargo, el documento D1 ya refiere método para generar moléculas de unión a IL-6 mediante el mapeo de librerías moleculares, así como de variantes en sus CDR's que comprenden la generación de mutaciones en la cadena pesada mediante kits de mutagénesis (Pág. 55, líneas 5-12).

Adicionalmente el documento D1 enseña una composición que comprende el anticuerpo (Pág. 63, Rev. 24), un vector y una célula que comprenden una secuencia codificante para el anticuerpo (Pág. 64, Rev. 33 y 34) y un método para la antagonización de IL-6 que comprende poner en contacto el anticuerpo con una molécula de IL-6 (Pág. 13, líneas 3-10).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia de acuerdo a lo sugerido en el documento D1 generaría variantes de mutagénesis en los CDR's de cadena pesada en el anticuerpo allí divulgado, llegando así al objeto de la reivindicación 11 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 13 y 16 a 19 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 11, 13 y 16 a 19 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	WO2014074905	11, 13 y 16 a 19	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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12176

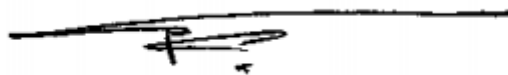
Ref. Expediente N° NC2017/0005404

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA

Página 8 de 8