

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2471 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0013356

Señor(a)
NOVARTIS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS DE FACTOR XI”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2016/053790

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de junio de 2016.

PRIORIDAD(ES): 26/06/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/184,955
25/05/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/341,568

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 8 de agosto de 2019, bajo el número NC2017/0013356, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 14 del radicado N° NC2017/0013356 del 8 de agosto de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una terapia más segura que pueda reducir las complicaciones tromboembólicas de la fibrilación auricular, como accidente cerebrovascular, embolia sistémica, el deterioro cognitivo y la mortalidad, con una eficacia comparable a la terapia existente, pero con un sangrado pasivo menor.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos monoclonales que se unen al factor al factor de coagulación humano XI y XIa.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La estructura de la reivindicación 1 no permite identificar con claridad el objeto a proteger porque menciona “(...) comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende las regiones determinantes de complementariedad HCDR1, HCDR2, y HCDR3 de SEQ ID NO: 9 o 29; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende las regiones variables de complementariedad LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de SEQ ID NO: 19 o 39”, por lo que de acuerdo a la redacción, parece que las secuencias mencionadas corresponden a los CDR’s y no a las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera. Se sugiere modificar la redacción de la



Oficio N° 2471 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0013356

reivindicación, para dar claridad a que las secuencias mencionadas corresponden a las regiones variables.

- Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque mencionan “*el anticuerpo aislado o fragmento o fragmento de unión a antígeno*” repiten la expresión “*o fragmento*” en las reivindicaciones.

3.2. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal)

La descripción no es clara porque presenta excesivos errores en las sintaxis y ortografía de las frases a lo largo de toda la descripción, dificultando su entendimiento, como, por ejemplo, “FAecte” (pág 1, línea 30), “warfarina - warFARina” (pág 3, línea 33), “Los pacientes con deficiencia severa deficiencia de FXI (...)” (Pág 44, línea 6). Adicionalmente todos los ejemplos presentados se encuentran mal redactados, hay unidades que no corresponden con la publicación internacional (Pág. 112, 120, 128, 132, Tabla 9, 10).

La descripción de la invención debe ser clara y completa, de manera que una persona versada en la materia pueda ejecutarla, por lo que se sugiere hacer el ajuste de la descripción en la sintaxis, ortografía del idioma español y unidades de medida.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de junio de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013167669	“Antibodies capable of binding to the coagulation factor XI and/or its activated form factor XIa and uses thereof”	14 de noviembre de 2013

El documento D1¹ divulga anticuerpos capaces de unirse al Factor de coagulación XI y/o su factor de forma activado XIa y a los métodos de uso de los mismos, en particular a los métodos de uso como agentes que inhiben la agregación plaquetaria y por lo tanto inhiben la formación de trombos (Pág 1, parrafo 1).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un anticuerpo aislado anti-Factor XI (FXI) o fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende las regiones determinantes de complementariedad HCDR1, HCDR2, y HCDR3 de SEQ ID NO: 9 o 29; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende las regiones variables de complementariedad LCDR1, LCDR2, y LCDR3 de SEQ ID NO: 19 o 39*” (Radicado N° NC2017/0013356 del 8 de agosto de 2019).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049550177/publication/WO2013167669A1?q=wo2013167669>

Oficio N° 2471 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0013356

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Anticuerpo aislado anti-Factor XI (FXI) o fragmento de unión a antígeno del mismo	Anticuerpos monoclonales humanos capaces de unirse al Factor de coagulación XI y/o su factor de forma activado XIa, se caracteriza porque inhiben la agregación plaquetaria y por ende inhibe la trombosis sin comprometer la hemostasia (Reivindicación 1)
Región variable de cadena pesada (VH) que comprende las regiones determinantes de complementariedad HCDR1, HCDR2, HCDR3 de SEQ ID NO: 9 o 29.	Anti-FXI humano que comprende las HCDR1 SEQ ID NO:31, HCDR2 SEQ ID NO:32, HCDR3 SEQ ID NO:33 y LCDR1 SEQ ID NO:34, LCDR1 SEQ ID NO:35 y LCDR1 SEQ ID (Reivindicación 7)
Región variable de cadena ligera (VL) que comprende las regiones variables de complementariedad LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de SEQ ID NO: 19 o 39.	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos monoclonales capaces de unirse al Factor de coagulación XI y/o su factor activado XIa se caracteriza porque inhibe la agregación plaquetaria y por ende inhibe la trombosis sin comprometer la hemostasis (Reivindicación 1), este documento también divulga que los anticuerpos y los fragmentos de anticuerpo de unión al antígeno y las variantes de la invención están compuestos por una región variable de la cadena ligera y una región variable de cadena pesada. Las variantes de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno contemplados en la invención son moléculas en las que la actividad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión al antígeno para el factor de coagulación XI y/o la coagulación factor XIa se mantienen (Pág. 41, Ejemplo 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los anticuerpos monoclonales que se unen al factor de coagulación XI y/o su factor de coagulación activado XIa divulgados en D1 consiste en la secuencia de aminoácidos específica para cada anticuerpo y/o fragmento de anticuerpo.

No hay efecto asociado a dicha diferencia, puesto que el anticuerpo y fragmentos de anticuerpo divulgado en D1 presenta actividad anticoagulante, inhibe la conversión de FXI a FXIa (Fig. 7 y 8), y a determinadas concentraciones del anticuerpo aumenta al doble el tiempo de coagulación (aPTT) en plasma (Pág. 43, Tabla 8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener un anticuerpo o fragmentos de anticuerpo (regiones variables de la cadena pesada y ligera) alternativos al ya conocido en D1, que se unan al Factor de coagulación XI y FXIa?

Sin embargo, el incluir las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) tanto en la región variable de cadena ligera como en la región variable de cadena pesada para crear nuevas combinaciones de anticuerpos que reconocen el factor de coagulación XI y su forma activada FXIa, ya está divulgado en el documento D1 (Pág. 41, Ejemplo 2). D1 divulga las metodologías de panning/screening de bibliotecas de fagos para obtener combinaciones de anticuerpos alternativos que presentan actividad anticoagulante (Pág. 5, Figuras 7 y 8). De igual manera D1 prueba diferentes concentraciones indicadas por su capacidad para inhibir la conversión del zimógeno FXI en su forma activada FXIa (Pág. 84, Ejemplo 11).

Oficio N° 2471 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0013356

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a obtener combinaciones alternativas tanto del anticuerpo como de los fragmentos de anticuerpo (regiones variables de la cadena pesada y ligera) combinando de diferentes maneras regiones determinantes de complementariedad (CDRs), para obtener anticuerpos que se unan al dominio catalítico del factor de coagulación XI y XIa como el divulgado en el D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo aislado anti-Factor XI (FXI) o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013167669	1 a 14	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad del capítulo descriptivo

El solicitante señala que *“Con respecto a los errores de traducción, me permito presentar un Capítulo Descriptivo Modificado en el cual se han corregido todos errores de traducción y la falta de sintaxis referida por el Despacho. Por lo tanto, considero que el Capítulo Descriptivo cumple con lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486”*.

Esta Oficina se permite aclarar que contrario a lo afirmado por el solicitante, la descripción aún no cumple con lo establecido en el artículo 28 de la citada norma, puesto que todavía presenta errores de sintaxis y ortográficos que dificultan su comprensión, especialmente en los ejemplos, razón por la cual se realiza nuevamente la objeción en el numeral 3.2 del presente oficio.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

- El solicitante reitera que *“a diferencia de lo señalado por el Despacho en el Examen, la presente solicitud no solo difiere de lo enseñado en D1 en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo de la Reivindicación 1 de la presente invención, la cual ya constituye una característica esencial relevante de la materia reclamada y que no es enseñada o divulgada de ninguna manera en el documento citado, sino que también la presente invención se refiere a un anticuerpo aislado anti-factor XI (FXI) o fragmento del mismo, caracterizado por su secuencia completa para la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) (...)”*.

Se aclara que, aunque el anticuerpo y fragmentos de anticuerpos de la presente invención difiere principalmente en su secuencia de aminoácidos de la invención citada en el D1, es importante relacionar que para ambas invenciones se realizó un panning para la selección de anticuerpos que reconocen el Factor XI (FXI y FXIa) humano y conejo, mediante una prueba de unión a las diferentes variantes de dominios catalíticos de proteínas biotiniladas del Factor XI (Pág 110, Ejemplo 1, descripción y Pág. 36, Ejemplo 1 , D1). Para el caso de la presente invención se

Oficio N° 2471 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0013356

tomaron los anticuerpos y variantes de los fragmentos de anticuerpo de NOV1401 y NOV1090, y para el caso de D1 se tomó el anticuerpo 076D-M007-H04. Aunque los anticuerpos difieran en su estructura de aminoácidos su efecto técnico de unión al dominio catalítico de FXI y/o FXIa es el mismo.

- El solicitante argumenta que *“(…) Se puede concluir a partir de lo anterior, que el mecanismo de acción de los anticuerpos de la presente invención es muy diferente al mecanismo de acción divulgado en D1 en donde la actividad de dichos anticuerpos reside en la unión a epítomos definidos de la cadena pesada del factor de coagulación XI y/o a la cadena ligera del factor de coagulación XIa (…)”*

Se aclara que el solicitante tiene razón al citar que el mecanismo de acción del anticuerpo citado en D1 es diferente, debido a que Fab-076D-M007-H04 actúa como un inhibidor competitivo alostérico (Pág.80, línea 7), sin embargo, este exhibe actividad neutralizante ya sea por bloqueo de la actividad proteolítica del factor de coagulación XIa y/o por la inhibición de la conversión del factor de coagulación XI a su forma activada XIa (Pág. 3, líneas 15 a 21, pág. 84, Ejemplo 11). Adicionalmente la invención de D1 y el anticuerpo de la presente solicitud comparten varios de los residuos de los epítomos a los que se unen (Leu524, Arg525, Asp526).

- El solicitante sostiene que *“A partir del mecanismo de acción y modo de enlace, se observan, por ejemplo, que los anticuerpos de la presente invención (i.e. NOV1401) proporcionan actividad antitrombótica en el modelo de trombosis de FeCl₃ de ratón, que los anticuerpos reclamados prolongan el tiempo de coagulación de manera similar a lo observado en los ratones knockout FXI, lo que sugiere una potente actividad de los anticuerpos reivindicados (…)”*.

Se aclara que los anticuerpos descritos en D1 y de acuerdo con los resultados suministrados en dicho documento, arrojan la siguiente actividad independiente de su mecanismo de acción sobre el factor de coagulación:

- i) Inhiben la conversión de FXI a FXIa y FXIla. Los anticuerpos fueron identificados en el panning/screening donde se probaron las concentraciones indicadas por su capacidad para inhibir la conversión del zimógeno FXI en su forma activada FXIa (Pág. 5, Figuras 7 y 8).
- ii) En el análisis de citometría de flujo para la expresión de CD62P, se detectó la reducción de formaciones de microagregados de plaquetas, detectando plaquetas individuales (pág. 6, figuras 11, 12 y 13).
- iii) 076D-M007-H04 inhibe la oclusión arterial inducida con Cloruro de hierro (FeCl₃), resultando en la reducción del peso del trombo, sin incrementar el tiempo de sangrado del oído en conejo (Pág.76, ejemplo 6).
- iv) En la evaluación anti-trombótica del anti-FXIa el anticuerpo 076D-M007-H04 en pruebas de trombosis *in vivo* en primates, no hubo aumento en el tiempo de sangrado con ninguno de los tratamientos 076D-M007-H04.
- v) En la prueba de determinación de actividad anticoagulatoria se reportaron las concentraciones de anticuerpo requeridas para aumentar al doble el tiempo de coagulación (aPTT) en plasma humano y conejo (Pág. 43, Tabla 8). En las figuras 20, 23 y 24 se demuestra también ese incremento en el tiempo de coagulación.

Si bien las secuencias de aminoácidos y el mecanismo de acción del anticuerpo D1 difieren con el anticuerpo de la presente solicitud, los efectos sobre el factor de coagulación XI y XIa son similares, por lo cual no es posible establecer el aporte de los anticuerpos reclamados a los descritos en el estado de la técnica.

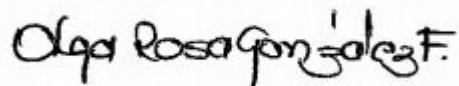
Oficio N° 2471 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0013356

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 2471 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0013356

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0013356		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2016/053790		24 de junio de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
26/06/2015				X					
Solicitante									
NOVARTIS AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 14
Palabras clave utilizadas	- Factor XI - Factor XIa - Anti-FXI - Anticuerpos monoclonales Anti-FXI - Regiones determinantes de complementariedad (CDRs) - SEQ ID NO: 9, 29, 19, 39. (The lens) - NOV1401, NOV1090
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/36

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	14060700	10/04/2014	-	-	A
ISA/EPO THE LENS	WO2013167669	14/11/2013	1 - 14	Reivindicación 1, 7 (Pág. 41, Ejemplo 2) (Pág. 25, líneas 20-25)	X
EPO	WO2010080623	15/07/2010	-	-	A
	WO2009067660	28/05/2009	-	-	A
	Matafonov et al.	24/10/2013	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Matafonov, A. et al. (2013). Evidence for factor IX-independent roles for factor XLa in blood coagulation. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 11(12), 2118 – 2127. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jth.12435			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre, por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		

Oficio N° 2471 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0013356

fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O, X, O, Y o bien O, A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (04/02/2020)	
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero	