

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

Señor (a)
REGENERON PHARMACEUTICALS INC.
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/US2015/012589				
Fecha de Presentación Internacional	23 de enero 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:	NC2016/0000106	22 de julio de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0000106	22 de julio de 2016
Dibujos:	NC2016/0000106	22 de julio de 2016
Listado de secuencias:	NC2016/0000106	22 de julio de 2016
Oposición(es):	NC2017/0003352	06 de abril de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/014,181 Fecha: 19 de junio de 2014	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/930,576 Fecha: 23 de enero de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

La prioridad US 61/930,576 del 23 de enero de 2014 divulga solamente las SEQ ID NO: 1 a 328, por su parte, la prioridad US 62/014,181 del 19 de junio de 2014 divulga las secuencias 1 a 337, por consiguiente, para las reivindicaciones que hacen referencia a las SEQ ID NO: 1 a 328 se tendrá en cuenta la fecha de la primera prioridad, es decir, 23 de enero de 2014 y para las reivindicaciones que hacen referencia a las secuencias 329 en adelante se tendrá en cuenta la fecha de la segunda prioridad, es decir, 19 de junio de 2014.

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

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. En el presente caso, aunque el capítulo reivindicatorio contiene 56 reivindicaciones, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 correspondientes a la tasa cancelada por el solicitante (Radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016).

Título de la solicitud: "ANTICUERPOS HUMANOS PARA PD-1".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos que se unan a PD-1 dado su importante papel en la autoinmunidad, inmunidad tumoral e inmunidad infecciosa.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a PD-1 y comprenden un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/202, 218/202, 226/202, 234/202, 242/202, 250/202, 258/202, 266/202, 274/202, 282/202, 290/202, 298/186, 306/186 y 314/186.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28.

4. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 1 no es clara porque no define estructuralmente el anticuerpo reclamado y lo define mediante resultados a alcanzar, de acuerdo con las expresiones: *"compite por la unión a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1) con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende regiones determinantes de complementariedad (CDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR), en donde HCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las secuencias HCVR que figuran en la Tabla 1 (...)", "bloquea la unión de la proteína humana PD-1 a PD-L1 con una IC50 de menos de 3 nM", "une PD-1 humano monomérico con una constante de equilibrio de disociación de unión (KD) de menos de aproximadamente 50 nM", "une a PD-1 humano monomérico con una KD de menos de aproximadamente 12 nM", "une PD-1 de cynomolgus monomérico con una KD de menos de aproximadamente 8,5 nM", "une PD-1 humano monomérico con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de aproximadamente 6,3 minutos", "une PD-1 humano monomérico con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de aproximadamente 0,9 minutos"*, dichos resultados a alcanzar no definen el anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del objeto de la solicitud. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las características estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, es decir, la SEQ ID NO de la región variable de cadena ligera y la SEQ ID NO de la región variable de cadena pesada, o las SEQ ID NO de los 6 CDRs del anticuerpo reclamado.

Las reivindicaciones 1 a 3 y 9 no son claras porque mencionan que el anticuerpo *"compite por la unión a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1) con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo (...)"*, *"bloquea la unión de la proteína humana PD-1 a PD-L1 con una IC50 de menos de 3 nM"*, *"une PD-1 humano monomérico con una constante de equilibrio de disociación de unión (KD) de menos de aproximadamente 50 nM"*, *"une a PD-1 humano monomérico con una KD de menos de aproximadamente 12 nM"*, *"une PD-1 de cynomolgus monomérico con una KD de menos de aproximadamente 8,5 nM"*, *"une PD-1 humano monomérico con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de aproximadamente 6,3 minutos"*, *"une PD-1 humano monomérico con una vida media disociativa ($t_{1/2}$) de más de aproximadamente 0,9 minutos"*, *"bloquea la unión de PD-1 a PD-L1"*, los cuales corresponden a resultados a alcanzar y no definen el anticuerpo, puesto que 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 reemplazarlos por las características estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, es decir, la SEQ ID NO de la región variable de cadena ligera y la SEQ ID NO de la región variable de cadena pesada, o las SEQ ID NO de los 6 CDRs del anticuerpo.

Las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 7 no son claras porque hacen referencia a la tabla 1 de la descripción, según las expresiones *"que figuran en la Tabla 1"* y *"tal como se expone en la Tabla 1"*. Se sugiere eliminar la referencia a las tablas e incluir en el cuerpo de la reivindicación las SEQ ID NO correspondientes.

Las reivindicaciones 1, 4 y 9 no son concisas porque reclaman un anticuerpo que se une a PD-1 en más de una reivindicación independiente y a pesar de que mencionan en su preámbulo *"Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que compete por la unión a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1) con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo"*, *"Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano"*, *"Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de PD-1 a PD-L1"*, respectivamente, se observa que el objeto a proteger es el mismo. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto sólo debe haber una reivindicación independiente y las demás, si son verdaderas modalidades, se deben presentar en la forma de reivindicaciones dependientes. Se sugiere reclamar el anticuerpo en una única reivindicación independiente y definirlo mediante la SEQ ID NO de la región variable de cadena ligera y la SEQ ID NO de la región variable de cadena pesada, o las SEQ ID NO de los 6 CDRs.

Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque definen el anticuerpo haciendo referencia a las secuencias del anticuerpo con el cual compete, lo cual no permite establecer de forma inequívoca la estructura del anticuerpo reclamado. Se sugiere caracterizar el anticuerpo indicando las secuencias que lo conforman en sus regiones variables de cadena ligera y pesada, o en sus CDRs.

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

La reivindicación 4 no es clara porque no define las características técnicas esenciales del anticuerpo reclamado y hace referencia a la Tabla 1 de la descripción, lo cual no permite establecer de forma inequívoca la estructura del anticuerpo reclamado ni permite su comparación con el estado de la técnica. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del objeto de la solicitud. Se sugiere eliminar la referencia a la tabla 1 e incorporar al cuerpo de la reivindicación las SEQ ID NO de las regiones variables de cadena ligera y pesada o las SEQ ID NO de los 6 CDRs del anticuerpo mencionadas en dicha tabla.

La reivindicación 8 no es concisa y carece de soporte porque tal como se encuentra redactada surgen múltiples combinaciones de secuencias de CDR aún no exploradas por el solicitante y cuyo desarrollo no se evidencia en la descripción. Se sugiere definir las SEQ ID NO de los 6 CDRs que conforman cada anticuerpo teniendo en cuenta la obtenido y probado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 9 no es concisa y carece de soporte porque abarca una cantidad de posibles combinaciones de región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera que no han sido probadas por el solicitante. Se sugiere definir la pareja específica de secuencias de la región variable de cadena ligera y la región variable de cadena pesada que conforman cada anticuerpo, teniendo en cuenta lo obtenido y probado en el capítulo descriptivo.

No obstante, este examen se realiza a las reivindicaciones 1 a 10 canceladas, se observa que el capítulo reivindicatorio incluye materia que no es objeto de patentabilidad de acuerdo al art. 20 d), puesto que se reclaman métodos de tratamiento que comprenden la administración de un anticuerpo o una composición a un sujeto, y al art. 14, toda vez que se refiere al uso en tratamiento de una molécula de unión multi-específica.

5. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a por lo menos 27 grupos inventivos, los cuales están definidos por las siguientes características esenciales:

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

#	Percent Identity	Matrix - created by Clustal2.1
#		
#		
1:	US20150203579A1_98	100.00
48.70	46.96 46.55 45.22	46.90 45.69 47.41 50.43 50.43 45.69 48.28 50.00 45.22
2:	US20150203579A1_274	73.28 100.00
49.15	48.31 52.94 49.15	53.04 50.85 50.85 52.54 52.54 52.54 52.54 55.08 48.28
3:	US20150203579A1_114	66.38
43.33	40.83 42.15 42.37	43.48 47.46 46.61 48.31 48.31 44.92 48.31 48.31 43.97
4:	US20150203579A1_306	69.83
46.67	47.50 47.11 47.46	50.43 51.69 53.39 52.54 52.54 48.31 53.39 55.08 50.86
5:	US20150203579A1_234	47.41
49.17	49.17 49.59 47.90	51.72 54.62 55.46 52.10 52.10 51.26 50.42 52.10 53.85
6:	US20150203579A1_266	46.96
50.00	50.00 52.54 48.72	59.13 52.99 53.85 54.70 54.70 54.70 51.28 53.85 52.14
7:	US20150203579A1_178	47.83
77.69	81.82 67.77 72.03	71.55 72.03 72.03 75.42 75.42 71.19 74.58 76.27 74.36
8:	US20150203579A1_210	46.09
74.38	77.69 66.12 69.49	70.69 70.34 70.34 72.03 72.03 70.34 72.03 73.73 71.79
9:	US20150203579A1_194	47.83
77.69	80.17 67.77 72.03	73.28 72.88 72.88 75.42 75.42 72.03 75.42 75.42 74.36
10:	US20150203579A1_282	47.83
74.38	78.51 66.94 72.88	70.69 71.19 71.19 73.73 73.73 71.19 75.42 74.58 74.36
11:	US20150203579A1_130	42.24
75.21	77.69 67.21 72.27	69.83 68.07 70.59 68.07 68.07 71.43 68.91 70.59 69.23
12:	US20150203579A1_298	49.57
79.34	80.17 64.46 71.19	69.83 71.19 74.58 72.88 72.88 70.34 72.03 75.42 70.94
13:	US20150203579A1_218	48.70
84.30	84.30 67.77 74.58	74.14 72.88 75.42 77.12 77.12 74.58 75.42 79.66 76.07
14:	US20150203579A1_258	45.22
80.99	81.82 66.94 72.88	72.41 73.73 77.12 75.42 75.42 74.58 73.73 77.12 76.92
15:	US20150203579A1_226	48.70
100.00	85.12 65.29 73.73	73.28 72.03 74.58 73.73 73.73 72.03 74.58 77.12 74.36
16:	US20150203579A1_242	46.96
85.12	100.00 66.12 73.73	73.28 73.73 75.42 75.42 75.42 72.88 74.58 77.97 75.21
17:	US20150203579A1_82	46.55
65.29	66.12 100.00 70.49	73.28 68.91 69.75 72.95 72.95 70.59 71.07 74.38 74.36
18:	US20150203579A1_66	45.22
73.73	73.73 70.49 100.00	73.04 70.34 72.03 73.77 73.77 72.88 70.83 72.50 72.41
19:	US20150203579A1_146	46.90
73.28	73.28 73.28 73.04	100.00 83.62 80.17 77.39 77.39 76.72 74.14 76.72 74.78
20:	US20150203579A1_50	45.69
72.03	73.73 68.91 70.34	83.62 100.00 84.87 79.66 79.66 71.43 76.47 78.15 76.07
21:	US20150203579A1_290	47.41
74.58	75.42 69.75 72.03	80.17 84.87 100.00 77.12 77.12 73.95 76.47 78.15 79.49
22:	US20150203579A1_18	50.43
73.73	75.42 72.95 73.77	77.39 79.66 77.12 100.00 100.00 77.97 79.17 80.83 80.17
23:	US20150203579A1_34	50.43
73.73	75.42 72.95 73.77	77.39 79.66 77.12 100.00 100.00 77.97 79.17 80.83 80.17
24:	US20150203579A1_314	45.69
72.03	72.88 70.59 72.88	76.72 71.43 73.95 77.97 77.97 100.00 75.63 79.83 76.92
25:	US20150203579A1_2	48.28
74.58	74.58 71.07 70.83	74.14 76.47 76.47 79.17 79.17 75.63 100.00 90.91 80.34
26:	US20150203579A1_250	50.00
77.12	77.97 74.38 72.50	76.72 78.15 78.15 80.83 80.83 79.83 90.91 100.00 80.34
27:	US20150203579A1_162	45.22
74.36	75.21 74.36 72.41	74.78 76.07 79.49 80.17 80.17 76.92 80.34 80.34 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

US20150203579A1_26	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS-NLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTRATGIP
US20150203579A1_42	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS-NLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTRATGIP
US20150203579A1_106	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYAASNRATGIP
US20150203579A1_122	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYGASRTGTGIP
US20150203579A1_186	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYGASRATGIP
US20150203579A1_170	DIQMTQSPSSLSASVGDSTITCRASLSIN-TFLNLYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGQVP
US20150203579A1_58	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQIS-NYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP
US20150203579A1_10	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQIS-SYLIWYQQKPGTAPKFLIYAASSLQSGVP
US20150203579A1_74	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQIS-SYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVP
US20150203579A1_90	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQIS-SYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP
US20150203579A1_202	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQIS-SYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP
US20150203579A1_138	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQIS-NLWLYQQKPGIAPKLLIYAASSLQSGVP
US20150203579A1_154	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQIS-NLWLYQQKPGKAPKRLIYAASINLQSGVP

```
US20150203579A1_26      ARFSGSGSGTEFTLTISLQSGDFAVVYCCQQYN-WNPLTFGGGKTVEIN
US20150203579A1_42      ARFSGSGSGTEFTLTISLQSGDFAVVYCCQQYN-WNPLTFGGGKTVEIN
US20150203579A1_106     DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVVYCHQYA-TSPWTFGGGTKEIK
US20150203579A1_122     DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVVYCCQQYG-SSPWTFGGQTKVEIK
US20150203579A1_186     DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVVYCCQQYG-SSPWTFGGQTKVEIK
US20150203579A1_170     SRFSGSGSGTDFTLTIRLPEDFATYYCQGSNS-PPTFFPGGVTVDFR
US20150203579A1_58      SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQGSYSTPPLTFGGGTGLEIK
US20150203579A1_10      SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQGSYSTPPTIFFGGQTRLEIK
US20150203579A1_74      SRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQGSYSTPPTIFFGGQTRLEIK
US20150203579A1_90      SRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQGSYSTPPTIFFGGQTRLEIK
US20150203579A1_202     SRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCQQAHS-FPLTFGGGKTVEIK
US20150203579A1_138     SRFSGSGSGTEFTLTISRLEPEDFATYYCLQHNS-YPLTFGGGKTVEIK
US20150203579A1_154
```

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

1: US20150203579A1_26	100.00	100.00	79.44	83.18	84.11	61.90	66.98	65.09	66.98	66.98	66.98	68.57	69.52
2: US20150203579A1_42	100.00	100.00	79.44	83.18	84.11	61.90	66.98	65.09	66.98	66.98	66.98	68.57	69.52
3: US20150203579A1_106	79.44	79.44	100.00	90.74	91.67	61.32	69.16	67.29	70.09	69.16	69.16	66.04	67.92
4: US20150203579A1_122	83.18	83.18	90.74	100.00	99.07	63.21	69.16	69.16	70.09	71.03	71.03	67.92	65.09
5: US20150203579A1_186	84.11	84.11	91.67	99.07	100.00	63.21	69.16	69.16	70.09	71.03	71.03	67.92	65.09
6: US20150203579A1_170	61.90	61.90	61.32	63.21	63.21	100.00	80.37	76.64	80.37	80.37	80.37	73.83	74.77
7: US20150203579A1_58	66.98	66.98	69.16	69.16	69.16	80.37	100.00	91.67	96.30	95.37	95.37	85.05	85.98
8: US20150203579A1_10	65.09	65.09	67.29	69.16	69.16	76.64	91.67	100.00	95.37	96.30	96.30	82.24	83.18
9: US20150203579A1_74	66.98	66.98	70.09	70.09	70.09	80.37	96.30	95.37	100.00	99.07	99.07	85.05	85.98
10: US20150203579A1_90	66.98	66.98	69.16	71.03	71.03	80.37	95.37	96.30	99.07	100.00	100.00	84.11	85.05
11: US20150203579A1_202	66.98	66.98	69.16	71.03	71.03	80.37	95.37	96.30	99.07	100.00	100.00	84.11	85.05
12: US20150203579A1_138	68.57	68.57	66.04	67.92	67.92	73.83	85.05	82.24	85.05	84.11	84.11	100.00	85.05
13: US20150203579A1_154	69.52	69.52	67.92	65.09	65.09	74.77	85.98	83.18	85.98	85.05	85.05	85.05	100.00

Figura 2 Alineamiento secuencias regiones variables de cadena ligera

Grupo 1: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 2 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 10.

Grupo 2: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 18 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 26.

Grupo 3: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 34 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 42.

Grupo 4: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 50 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 58.

Grupo 5: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 66 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 74.

Grupo 6: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 82 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 90.

Grupo 7: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 106.

Grupo 8: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 114 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 122.

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

Grupo 9: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 130 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 138.

Grupo 10: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 146 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 154.

Grupo 11: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 162 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 170.

Grupo 12: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 178 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 186.

Grupo 13: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 194 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 14: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 210 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 15: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 218 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 16: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 226 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 17: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 234 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 18: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 242 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

Grupo 19: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 250 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 20: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 258 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 21: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 266 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 22: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 274 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 23: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 282 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 24: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 290 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 202.

Grupo 25: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 298 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 186.

Grupo 26: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 306 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 186.

Grupo 27: Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano y comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) de SEQ ID NO: 314 y una región variable de cadena ligera (LCVR) de SEQ ID NO: 186.

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque los anticuerpos no comparten un elemento estructural común, tal como se evidencia en los alineamientos de las figuras 1 y 2. Adicionalmente, el único concepto común inventivo corresponde a su capacidad de unión a PD-1, el cual ya había sido divulgado previamente en los documentos D1, D2 y D3. Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención, lo cual se encuentra sustentado por medio de pruebas técnicas en el capítulo descriptivo.

6. Análisis de la(s) Oposición(es)

Argumentaciones de Laboratorios Legrand S.A.

La sociedad opositora señala que la solicitud en estudio referida a un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1) con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende regiones determinantes de complementariedad (CDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR), en donde HCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las secuencias HCVR, no cumple los requisitos materiales para que se le otorgue el privilegio de patente de invención, teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

- **Excepción a la patentabilidad y falta de claridad:** La opositora manifiesta que la solicitud carece de concisión, ya que presenta un elevado número de reivindicaciones que no definen las características técnicas del anticuerpo. Adicionalmente, menciona que la reivindicación 1 es altamente inespecífica, comprende una amplitud que excede lo desarrollado y no cumple con el criterio de unidad de invención, puesto que hace referencia a la Tabla 1 de la descripción y se refiere a 27 anticuerpos diferentes, los cuales pueden cumplir con 6 tipos de actividad correspondiente a resultados a alcanzar.

Así mismo, argumenta que la solicitud no cumple con el criterio de claridad porque no se definen las secuencias de cada segmento de la proteína de unión al existir múltiples reivindicaciones independientes que incluyen un alto número de secuencias reivindicadas en la misma forma en que se observa de la lectura de la reivindicación 1. Aduce que las características expuestas no definen claramente la materia objeto de la solicitud y falla en cumplir con lo dispuesto en el Artículo 30 de la D. 486.

La opositora indica que la solicitud no sustenta todas las modalidades enseñadas por las reivindicaciones en la descripción, debido a que en la misma no se mencionan todos los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno reclamados y se incluyen agentes adicionales mediante propiedades funcionales.

Menciona que las definiciones incluidas en las reivindicaciones corresponden a resultados a alcanzar tales como IC₅₀, K_D y t_{1/2}, por lo cual caen dentro del campo de la especulación y no pueden considerarse claras y concisas mediante una definición técnica.

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

Por otra parte, indica que las secuencias reclamadas en cada reivindicación principal incumplen el criterio de unidad de invención, así, las reivindicaciones 20-49 reclaman proteínas de unión que incluyen una segunda especificidad de unión a antígeno con un dominio extracelular de PD-L1 o PD-L2 que no se relacionan ni estructural ni funcionalmente con las proteínas de unión de las reivindicaciones 1-20 o las reivindicaciones 50-56, por lo cual la solicitud no cumple con lo determinado en el art. 25 de la D. 486. A este respecto, la solicitud comprende diferentes categorías no relacionadas entre sí e incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar a un anticuerpo definido de forma amplia, proteínas de unión que incluyen dominios adicionales con estructuras y funciones diferentes a las aportadas en la descripción de la solicitud.

Cita como ejemplo la reivindicación 25, la cual menciona que el anticuerpo comprende una segunda especificidad a un antígeno seleccionado de LAG3, TIM3, B7-1, CTLA-4, BTLA, CD28, 2B4, LY108, TIGIT, ICOS Y CD160, por lo que, de acuerdo con la opositora, el anticuerpo anti-CTL-4 corresponde al anticuerpo comercial Abatacept y el antagonista del antígeno VEGF de la reivindicación 46 incluye el anticuerpo Bevacizumab de acuerdo con esa definición. Insiste en que la solicitud de estas moléculas complejas y ya existentes no cumple con el criterio de unidad de invención, puesto que las mismas no se relacionan entre sí de forma estrecha, no presentan soporte y afecta los intereses comerciales de los fabricantes de dichos anticuerpos.

De otro lado, señala que las reivindicaciones 26-27, 34, 36-48 corresponden a métodos de tratamiento que implican la administración de la composición o el anticuerpo reivindicado para el tratamiento de una enfermedad, por lo que la solicitud no cumple con el literal d del artículo 20 de la Decisión 486.

Finalmente, manifiesta que la materia contenida en las reivindicaciones y en general en la solicitud en estudio no puede ser objeto de patente porque incumple los requisitos de claridad, concisión, soporte y unidad de invención.

- **Novedad y nivel inventivo:** A este respecto, la opositora asevera que la materia reclamada en la solicitud ya había sido incluida en el estado de la técnica, citando como prueba los documentos WO2006/121168 y WO2011/110621.

Señala que la publicación internacional WO2006/121168 (Korman *et al.*) objeta la novedad de la solicitud porque describe anticuerpos monoclonales aislados que se unen específicamente a PD-1 humano con alta afinidad. En modalidades particulares, se incluyen las moléculas de ácido nucleico que codifican los anticuerpos, los vectores de expresión, las células hospederas y los métodos para expresar los anticuerpos. Igualmente, se incluyen inmunoconjugados y moléculas biespecíficas, en donde se emplea la combinación de anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

Resalta que la solicitud presenta múltiples conceptos inventivos de acuerdo a los cuales cada una de las secuencias provenientes de un anticuerpo específico serían consideradas invenciones y la comparación de cada secuencia implicaría la necesidad de realizar un análisis individual para cada anticuerpo, evidenciando de forma clara la falta de unidad de invención. Manifiesta que, al encontrarse las

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

secuencias reivindicadas de esta forma, el concepto común inventivo y característica esencial de la solicitud a analizar es la unión a PD-1.

Dicho concepto, continúa, es anticipado por Korman *et al.*, puesto que los anticuerpos del citado documento son alternativas evidentes de los anticuerpos presentados en la tabla 1 de la solicitud y además incluye características funcionales como Kd y tiempo de vida media, tal como lo realiza el solicitante. Adicionalmente, menciona que el documento del estado de la técnica se refiere a una composición que comprende el anticuerpo y un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede ser empleada para prevenir o tratar numerosos tipos de cáncer.

Por tanto, concluye, el concepto de proporcionar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión a PD-1 con un anticuerpo de referencia que comprende regiones CDR que figuran en la tabla 1 ya era conocido a partir del documento de Korman *et al.*

Aunado a lo anterior, la opositora argumenta que si bien dicho documento permite desvirtuar la novedad de la solicitud en trámite por sí solo, la publicación internacional WO 2011/110621 (Tyson *et al.*) también objeta la novedad de la misma, puesto que describe anticuerpos anti-PD1 humanizados que se unen a PD-1 y comprenden cadenas ligeras y pesadas, en donde las secuencias compiten por la unión a PD-1 con los anticuerpos de referencia de la tabla 1, tal como se reclama en la reivindicación 1 de la solicitud. Señala que de la lectura del documento de Tyson *et al.* se pueden obtener proteínas de unión con la misma estructura y por lo tanto misma función que las reclamadas en la solicitud, donde la proteína de unión tiene un Kd menor de 50nM o de 8,5 nM (Tabla 1 del ejemplo 4).

Señala que las características técnicas esenciales de la solicitud en trámite corresponden a las mismas de los documentos del estado de la técnica citados, razón por la cual no puede atribuirse novedad a los anticuerpos reclamados.

Finalmente, menciona además que los anticuerpos de la solicitud carecen de nivel inventivo, puesto que ni la actividad ni la estructura de los mismos exhibe alguna propiedad técnica sorprendente o inesperada. En consecuencia, con los argumentos presentados, un técnico medio en la materia habría fácilmente seleccionado cualquier anticuerpo anti-PD-1 que compita con alguno de los enseñados en la tabla 1, basado en las sugerencias del estado de la técnica y en los conocimientos propios para llegar así al objeto reclamado.

Respuesta del Señor Solicitante

El solicitante no presenta respuesta al escrito de oposición.

Respuesta del examinador técnico

Esta Oficina encuentra que, tal como fue mencionado por la sociedad Opositora, el capítulo reivindicatorio presentado el 22 de julio de 2016 bajo radicado NC2016/0000106 ostenta faltas de claridad y concisión, toda vez que la reivindicación independiente 1 define el anticuerpo con base en resultados a alcanzar y no define la estructura del mismo, por su parte, la reivindicación independiente 4 hace referencia a la tabla 1 de la

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

descripción, en la cual se enseñan 27 anticuerpos estructuralmente diferentes. Teniendo en cuenta lo anterior, se presentan en los numerales 4 y 5 del presente oficio las objeciones correspondientes por falta de claridad, concisión y unidad de invención.

Respecto a los argumentos relacionados con el incumplimiento del literal d) art. 20 de la Decisión 486 por referirse a métodos de tratamiento, este despacho se permite aclarar que, si bien el examen de patentabilidad se realiza a las reivindicaciones 1 a 10, el capítulo reivindicatorio reclama métodos de tratamiento en reivindicaciones posteriores, tal como lo menciona la Opositora, razón por la cual se hace la objeción correspondiente en el numeral 4 del presente oficio.

Frente al documento WO2006/121168, el mismo divulga anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-1 con alta afinidad. Este Despacho desea manifestar que el documento anticipa las características técnicas de la materia reclamada, por lo que será tenido en cuenta en el estudio de patentabilidad.

Respecto al documento WO2011/110621, referido a un anticuerpo humanizado que se une a PD-1, esta oficina encuentra que, si bien anticipa algunas características del objeto de la solicitud, existen en el estado de la técnica documentos que son más cercanos a la materia reclamada en términos estructurales y funcionales, razón por la cual no será incluido en el estudio de patentabilidad.

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: 23 de enero de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006/121168	“Human monoclonal antibodies to programmed death 1 (PD-1) and methods for treating cancer using anti-PD-1 antibodies alone or in combination with other immunotherapeutics”	16/noviembre/2006
D2	WO2004/056875	“Antibodies against PD-1 and uses therefor”	08/julio/2004
D3	US2010/0266617	“Antibodies to human programmed death receptor PD-1”	21/octubre/2010

El documento D1¹ divulga anticuerpos monoclonales, particularmente anticuerpos monoclonales humanos, que se unen específicamente a PD-1 con alta afinidad. Adicionalmente, divulga moléculas de ácido nucleico que codifican los anticuerpos de la invención, vectores de expresión, células hospederas y métodos para expresar los anticuerpos. Así mismo, proporciona inmunoconjugados, moléculas biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos de la invención. También proporciona métodos para detectar PD-1, así como métodos para tratar

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006121168A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20061116&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

varias enfermedades, incluyendo cáncer y enfermedades infecciosas, usando los anticuerpos anti PD-1. De igual manera, proporciona métodos para usar una inmunoterapia de combinación, tal como la combinación de anticuerpos anti CTLA-4 y anti PD-1 para tratar enfermedades hiperproliferativas como el cáncer (Abstract).

El documento D2² divulga anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que pueden actuar como agonistas y/o antagonistas de PD-1 (muerte programada 1), modulando respuestas inmunes en general y particularmente aquellas mediadas por TcR y CD28. Las composiciones y métodos divulgados pueden ser usados, por ejemplo, para tratar enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios, alergias, rechazo de trasplantes, cáncer y otros trastornos del sistema inmune (Abstract).

El documento D3³ divulga anticuerpos que bloquean la unión del receptor de muerte programada 1 (hPD-1) a sus ligandos (hPD-L1 o hPD-L2), así como un método para incrementar la actividad de una respuesta inmune a través de la vía PD-1 (Abstract).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D 486)

Novedad (Art 16 D 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1) con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (...)”* (Radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016).

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

Características técnicas	D1
Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1)	Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-1 (Pág. 100, Reiv. 1, Pág. 74, Ejemplo 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-1 con constantes de equilibrio de disociación (K_D) que van desde 0.13 nM a 5.46 nM (Pág. 80, Tabla 2) y que adicionalmente bloquean la unión de PD-L1 y PD-L2 a PD-1 (Pág. 82, Ejemplo 6, Figuras 17A y 17B).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión a la proteína humana muerte programada-1 (PD-*

2https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004056875A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20040708&DB=&locale=en_EP

3https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2010266617A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20101021&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

1) *con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (...)*” (Radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016).

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

Características técnicas	D2
Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1)	Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-1 (Pág. 3, Párr. [010])

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual da a conocer anticuerpos que se unen a PD-1 y bloquean la unión de PD-L1 a PD-1 con potencias (IC_{50}) de 1.0 nM a 2.5 nM (Pág. 36, Ejemplo 4, Párr. [0113], Pág. 37, Párr. [0114], Tabla 6).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1) con un anticuerpo de referencia o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende (...)*” (Radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016).

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

Características técnicas	D3
Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína humana muerte programada-1 (PD-1)	Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-1 (Pág. 36, Reiv. 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual divulga anticuerpos que se unen a PD-1 con K_D entre $1.9E-10$ y $2.73E-11$ M (Pág. 19, Párr. [0224], Tabla V). Asimismo, los anticuerpos de la anterioridad bloquean la unión de PD-L1 y PD-L2 a PD-1 con valores de IC_{50} menores a 1nM (Pág. 19, Párr. [0226], Tabla V).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D3.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

La reivindicación 4 consiste en: *“Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una cualquiera de las secuencias HCVR que figuran en la Tabla 1; y tres CDR de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de cualquiera de las secuencias de LCVR que figuran en la Tabla 1”* (Radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016).

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

Características técnicas	D1
Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano	Un anticuerpo monoclonal humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a PD-1 humano (Pág. 100, Reiv. 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 4 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se exponen anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-1 humano con K_D entre 0.13 nM y 5.46 nM (Pág. 79, Ejemplo 3, Pág. 80, Tabla 2).

En consecuencia, la reivindicación 4 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 5 a 7 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo de la reivindicación 4, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art. 18 D 486)

La reivindicación 8 consiste en: *“El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende: (a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 220, 228, 236, 244, 252, 260, 268, 276, 284, 292, 300, 308 y 316; (b) un dominio de HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 222, 230, 238, 246, 254, 262, 270, 278, 286, 294, 302, 310 y 318; (c) un dominio de HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 224, 232, 240, 248, 256, 264, 272, 280, 288, 296, 304, 312 y 320; (d) un dominio de LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188 y 204; (e) un dominio de LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190 y 206; y (f) un dominio de LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192 y 208”* (Radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016).

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

Características técnicas	D2	D3
--------------------------	----	----

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

El anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende	Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-1 que comprende (Pág. 103, Reiv. 27)	Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-1 que comprende (Pág. 36, Reiv. 2)
un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 220, 228, 236, 244, 252, 260, 268, 276, 284, 292, 300, 308 y 316	Un CDR1 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21 (Pág. 103, Reiv. 27)	Un CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO: 12 (Pág. 36, Reiv. 2)
un dominio de HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 222, 230, 238, 246, 254, 262, 270, 278, 286, 294, 302, 310 y 318	Un CDR2 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, 23, 24, 25, 26, 27 y 28 (Pág. 103, Reiv. 27)	Un CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 13 (Pág. 36, Reiv. 2)
un dominio de HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 224, 232, 240, 248, 256, 264, 272, 280, 288, 296, 304, 312 y 320	Un CDR3 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35 (Pág. 103, Reiv. 27)	Un CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 14 (Pág. 36, Reiv. 2)
un dominio de LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188 y 204	Un CDR1 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 36, 37, 38, 39, 40, 41 y 42 (Pág. 103, Reiv. 27)	Un CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 9 (Pág. 36, Reiv. 2)
un dominio de LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190 y 206	Un CDR2 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 43, 44, 45, 46, 47, 48 y 49 (Pág. 103, Reiv. 27)	Un CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO: 10 (Pág. 36, Reiv. 2)
un dominio de LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192 y 208	Un CDR3 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 50, 51, 52, 53, 54, 55 y 56 (Pág. 103, Reiv. 27)	Un CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO: 11 (Pág. 36, Reiv. 2)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 8 porque divulga anticuerpos que se unen a PD-1 que comprenden un CDR1 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 16, 17, 18, 19, 20 y 21; un CDR2 de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, 23, 24, 25, 26, 27 y 28; un CDR3 de cadena

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 29, 30, 31, 32, 33, 34 y 35; un CDR1 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 36, 37, 38, 39, 40, 41 y 42; un CDR2 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 43, 44, 45, 46, 47, 48 y 49, y un CDR3 de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 50, 51, 52, 53, 54 , 55 y 56 (Pág. 103, Reiv. 27).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 8 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en las secuencias específicas de los CDR reclamados en la solicitud.

No se evidencia un efecto técnico asociado al hecho de que el anticuerpo presente las secuencias de CDR reclamadas, puesto que no hay evidencia que todas las combinaciones de secuencias mencionadas en la reivindicación 8 tengan afinidad de unión a PD-1, toda vez que las mismas difieren estructuralmente de aquellas que fueron probadas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 para obtener un anticuerpo de unión a PD-1 alternativo”.

Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos alternativos que se unen a PD-1, ya está divulgado en el documento D3, el cual se refiere a un anticuerpo que comprende un CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 9, un CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO: 10, un CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO: 11, un CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO: 12, un CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 13 y un CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 14 (Pág. 36, Reiv. 2). De igual manera, el documento divulga las metodologías para obtener anticuerpos quiméricos y humanizados de unión a PD-1 con afinidades altas (Pág. 18 y Pág. 19, Ejemplo 4, Pág. 20, Párr. [0224]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría las enseñanzas del documento D3 para desarrollar anticuerpos alternativos anti PD-1 en el anticuerpo divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 9 consiste en: *“Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de PD-1 a PD-L1 que comprende las CDR de una HCVR, en donde HCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs de unión a antígeno: 18, 34, 50, 66, 82, 114, 130, 162, 178, 194, 210, 218, 226, 234, 242, 258, 266, 274, 282, 290, 298, 306 y 314; y las CDR de una LCVR, en donde LCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEC. ID. NOs: 26, 42, 58, 74, 90, 122, 138, 170, 186 y 202”* (Radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016).

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

Características técnicas	D1	D3
Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende	Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-1 que comprende (Pág.	Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a PD-1 que comprende (Pág. 36, Reiv. 3)

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO2006121168_12      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASNLRSGVPS
SOLICITUD_202         DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASNLRSGVPS
*****

WO2006121168_12      RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSY-PRTFGQGTKEIK
SOLICITUD_202         RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSY-PRTFGQGTKEIK
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO2006121168_12 100.00 87.85
2: SOLICITUD_202   87.85 100.00
```

Figura 4 Alineamiento entre la SEQ ID NO: 12 del documento D1 (WO2006121168) y la SEQ ID NO: 202 de la solicitud.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 9 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en las secuencias específicas de las regiones variables de cadena ligera y pesada reclamadas en la solicitud.

No se evidencia un efecto técnico asociado al hecho de que el anticuerpo comprenda específicamente las secuencias reclamadas en la solicitud, puesto que el anticuerpo reclamado presenta una afinidad de unión a PD-1 menor que la del anticuerpo del documento D1. El anticuerpo 4A11 divulgado en D1 se une a PD-1 con una K_D de 0.13×10^{-9} M (Pág. 80, Tabla 2), mientras que el anticuerpo H4xH9128P2 de la solicitud (que comprende las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera 274 y 202, respectivamente) presenta una afinidad de unión de 1.45×10^{-8} M (Pág. 52, Tabla 4 Radicado NC2016/0000106 del 22 de julio de 2016).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 para obtener un anticuerpo de unión a PD-1 alternativo”.

Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos alternativos que se unen a PD-1 con afinidades altas, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a los anticuerpos humanizados h409A11 y hA409A16, los cuales presentan afinidades de unión a PD-1 de 2.93×10^{-11} M y 2.73×10^{-11} M, respectivamente (Pág. 19, Párr [0224], Tabla V). Asimismo, las técnicas para la obtención de anticuerpos monoclonales y humanizados son del conocimiento de la persona normalmente versada en la materia, por lo que se esperaría la obtención de secuencias alternativas que se unan a PD-1 aplicando las enseñanzas del documento D3, donde adicionalmente se dan a conocer metodologías para humanizar anticuerpos de manera que retengan la afinidad de unión del anticuerpo parental disminuyendo los efectos inmunogénicos (Pág. 18, Ejemplo 4, Pág. 20, Párr. [0228]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría las enseñanzas para desarrollar anticuerpos anti PD-1 con afinidades de unión altas del documento D3 en el anticuerpo divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 10 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 9, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

Oficio N° 17533

Ref. Expediente N° NC2016/0000106

9. Conclusión

Las reivindicaciones 1 a 10 son afectadas por D1, D2 y D3 de acuerdo a lo mostrado en el numeral 8 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006/121168	1 a 7	Novedad
		8 a 10	Nivel inventivo
D2	WO2004/056875	1 a 3	Novedad
D3	US2010/0266617	1 a 3	Novedad
		8 a 10	Nivel inventivo

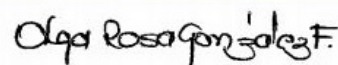
En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si 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,



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Elaborado: TATIANA VARGAS RIVERA
Revisado: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA
Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA