

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

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

Señor(a)
CCAM BIOTHERAPEUTICS LTD.
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IL2015/050433				
Fecha de Presentación Internacional	27 de abril 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:	NC2016/0004185	16 de noviembre de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0004185	16 de noviembre de 2016
	NC2016/0004185	30 de marzo de 2017
Dibujos:	NC2016/0004185	16 de noviembre de 2016
Secuencias:	NC2016/0004185	16 de noviembre de 2016
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/984,786 Fecha: 27 de abril de 2014 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/099,155 Fecha: 1 de enero de 2015	

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

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) 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 36 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2016/0004185 del 30 de marzo de 2017).

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS HUMANIZADOS CONTRA LA MOLÉCULA DE ADHESIÓN CELULAR RELACIONADA AL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNICO 1 (CEACAM1)”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en necesidad de proporcionar anticuerpos humanizados que reconozcan las proteínas específicas de CEACAM, útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades que involucran a la expresión o activación de las proteínas de CEACAM.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona Un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) o un fragmento del mismo, que específicamente reconoce la CEACAM1 humana, que comprende al menos una región variable seleccionada del grupo que consiste en: (i) una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR establecidas en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3, en donde la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada difiere de SEQ ID NO: 57 en 1 a 25 residuos de aminoácidos en las secuencias de marco, en donde al menos uno de los 1 a 25 residuos de aminoácidos es seleccionado del grupo que consiste en: V11, R38, M48,

Página 2 de 10

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

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

V68, M70, R72, T74, S77, R85, R87, T91, Y95 y T115; y (ii) una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR establecidas en SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, en donde la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera difiere de SEQ ID NO: 58 en 1 a 10 residuos de aminoácidos en las secuencias de marco, en donde al menos uno de los 1 a 10 residuos de aminoácidos es seleccionado del grupo que consiste en: P44, F71, F73, P80 e Y87.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, C12N 15/13, A61K 39/395, A61P 35/00, G01N 33/577.

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

El uso de las reivindicaciones 29 a 31, 34 y 35 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 1 carece de claridad porque menciona que el anticuerpo anti CEACAM1 comprende "al menos una región variable...". Se recuerda a la solicitante que la forma correcta de reclamar un anticuerpo es por medio de las dos cadenas variables o de los seis CDRs. Se sugiere hacer las correcciones necesarias. Además, la reivindicación no es concisa porque reclama mutaciones en determinadas posiciones de aminoácidos, pero no indica la mutación realizada. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias puesto que no existe sustento para cualquier sustitución en cada una de dichas posiciones.

La reivindicación 33 carece de sustento en la descripción puesto que no existe una realización de una composición que comprenda además del anti-CEACAM1 un inmunomodulador adicional. El sustento presentado en la descripción está dirigido a la administración simultánea de dos composiciones, pero no para una composición verdadera con dos ingredientes activos. Se sugiere limitar las reivindicaciones a aquella

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

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

materia que fue obtenida por la solicitante y que está enteramente sustentada en la descripción.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 27 de abril de 2014, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013054320A1	"Antibodies to carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule (ceacam)"	18/abril/2013
D2	Art. 1*	"Development of high concentration protein biopharmaceuticals: The use of platform approaches in formulation development"	23/marzo/2011

* Nicholas W. Warne (2011) Development of high concentration protein biopharmaceuticals: the use of platform approaches in formulation development. Eur J Pharm Biopharm. 2011 Jun; 78(2): 208–212. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.03.004

El documento D1¹ divulga anticuerpos que reconocen la proteína CEACAM1 y métodos para su producción y uso (Resumen).

El documento D2² hace una revisión del desarrollo y optimización de formulaciones para anticuerpos monoclonales (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) o un fragmento del mismo, que específicamente reconoce la CEACAM1 humana, que comprende al menos una región variable seleccionada del grupo que consiste en: (i) una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada que comprende*

1 <https://patents.google.com/patent/WO2013054320A1/en>

2 <https://people.ucsc.edu/~drsmith/migrated/metx270/html/Warne%202011.pdf>

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

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

las secuencias de CDR establecidas en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3" (Rad. NC2016/0004185 del 30 de marzo de 2017).

Características esenciales	D1
Un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) o un fragmento del mismo, que específicamente reconoce la CEACAM1 humana, que comprende al menos una región variable seleccionada del grupo que consiste en:	Un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) anti-CEACAM1 (Pág. 5 ln. 14 - 20)
(i) una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR establecidas en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3; en donde la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada difiere de SEQ ID NO: 57 en 1 a 25 residuos de aminoácidos en las secuencias de marco, en donde al menos uno de los 1 a 25 residuos de aminoácidos es seleccionado del grupo que consiste en: V11, R38, M48, V68, M70, R72, T74, S77, R85, R87, T91, Y95 y T115; y	una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID NO: 26, que tiene 21 sustituciones de aminoácido en las regiones marco dentro de las cuales se encuentran V11L, R38K, M48I, V68A, M70L, R72A, T74K, S77N, R85S, R87T, T91S, Y95F y T115S (Pág. 4 ln. 29 – Pág. 5 ln. 4)
y (ii) una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR establecidas en SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, en donde la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera difiere de SEQ ID NO: 58 en 1 a 10 residuos de aminoácidos en las secuencias de marco, en donde al menos uno de los 1 a 10 residuos de aminoácidos es seleccionado del grupo que consiste en: P44, F71, F73, P80 e Y87.	una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera que comprende la secuencia SEQ ID NO: 28, que tiene 13 sustituciones de aminoácido en las regiones marco dentro de las cuales se encuentran P44V, F71Y, F73L, P80Q e Y87F (Pág. 5 ln. 5 – ln. 13)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) anti-CEACAM1 (Pág. 5 ln. 14 - 20) que comprende una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID NO: 26, que tiene 21 sustituciones de aminoácido en las regiones marco dentro de las cuales se encuentran V11L, R38K, M48I, V68A, M70L, R72A, T74K, S77N, R85S, R87T, T91S, Y95F y T115S (Pág. 4 ln. 29 – Pág. 5 ln. 4) y una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera que comprende la secuencia SEQ ID NO: 28, que tiene 13 sustituciones de aminoácido en las regiones marco dentro de las cuales se encuentran

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

P44V, F71Y, F73L, P80Q e Y87F (Pág. 5 ln. 5 – ln. 13). El documento D1 también divulga polinucleótidos que codifican para el anticuerpo CEACAM1 así como plásmidos y composiciones farmacéuticas y de diagnóstico que lo comprenden (Págs. 7 - 8). El documento D1 también enseña que la composición farmacéutica puede ser administrada sola o en combinación con otro agente terapéutico como parte de un tratamiento anticancerígeno (Págs. 8-9). Las siguientes figuras 1 y 2 muestran la similitud de las secuencias entre el anticuerpo del documento D1 y el anticuerpo de la presente solicitud.

Sequence 26 from patent US 9771431

Sequence ID: [AVB00657.1](#) Length: 120 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 120 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
212 bits(539)	3e-71	Compositional matrix adjust.	99/120(83%)	110/120(91%)	0/120(0%)
Query 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNNLIEAVRQAPGQGLEWMGVINPGSGDTNY				60
Sbjct 1	QVQL QSGAE+ +PG SVKVSCKASGYAFTNNLIEAV+Q PGQGLEW+GVINPGSGDTNY				60
Query 61	NEKFKGRVTMTSDTSISTAYMELSRSDDTAVYYCARGDYYGGFAVDYWGQGT+VTVSS				120
Sbjct 61	NEKFKG+ T+T D S +TAYM+LS L SDD+AVY+CARGDYYGGFAVDYWGQGT+VTVSS				120

Figura 1. Alineamiento pareado (Blastp-NCBI) entre la SEQ ID NO: 26 de cadena variable pesada del D1 y la secuencia 57 de la presente solicitud. Los recuadros señalan los CDRs.

Sequence 28 from patent US 9771431

Sequence ID: [AVB00658.1](#) Length: 107 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 107 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
191 bits(485)	6e-69	Compositional matrix adjust.	91/107(85%)	100/107(93%)	0/107(0%)
Query 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRQSQDIGNYLNWYQQKPGKAPKLLIYTSRLHSGVPS				60
Sbjct 1	DIQMTQ+ SSLAS+GDRVTI+CRQSQDIGNYLNWYQQK KLLIYTSRLHSGVPS				60
Query 61	RFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQOGKSLPRTFGGGTKVEIK				107
Sbjct 61	RFSGSGSGTD++ TIS+L+ EDIATY+CQOGKSLPRTFGGGTK+EIK				107

Figura 2. Alineamiento pareado (Blastp-NCBI) entre la SEQ ID NO: 28 de cadena variable ligera del D1 y la secuencia 58 de la presente solicitud. Los recuadros señalan los CDRs.

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

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en que la secuencia de cadena liviana tiene de 1 a 10 substituciones de aminoácidos en la región marco, mientras que la cadena variable liviana del documento de D1 tiene 13 substituciones.

No existe evidencia de algún efecto que dicha diferencia le confiera al anticuerpo reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo conocido en el documento D1 para conseguir un anticuerpo humanizado alternativo”.

Sin embargo, de las 13 substituciones de la cadena variable liviana 9 son substituciones conservativas, las cuales, según lo enseña el documento D1, se emplean para obtener variantes de anticuerpo que conservan la estructura general de la molécula y sus propiedades (Pág. 30 ln. 20 – 27).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en conseguir un anticuerpo alternativo, incluiría modificaciones conservativas en las regiones marco de las cadenas variables como lo enseña el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 28, 33 y 36 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la materia reclamada, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 32 consiste en *“La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada además porque comprende (i) 1 a 10 mg/ml de aminoácido básico; (ii) 10/100 mg/ml de un azúcar; (iii) 0.01 a 1 mg/ml de un agente tensoactivo; (iv) 1 a 50 mg/ml de mAb humanizado para CEACAM1, 4 a 6 mg/ml de aminoácido básico, 70 a 100 mg/ml de un azúcar y 0.1 a 1 mg/ml de agente tensoactivo no aniónico; o (v) 10 mg/ml de mAb humanizado para CEACAM1, 4.65 mg/ml de L-Histidina, 82 mg/ml de sacarosa y 0.20 mg/ml de polisorbato 20”* (Rad. NC2016/0004185 del 30 de marzo de 2017).

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

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende	Composición farmacéutica que comprende (Pág 8)	Composición farmacéutica
(i) 1 a 10 mg/ml de aminoácido básico; (ii) 10/100 mg/ml de un azúcar; (iii) 0.01 a 1 mg/ml de un agente tensoactivo; (iv) 1 a 50 mg/ml de mAb humanizado para CEACAM1, 4 a 6 mg/ml de aminoácido básico, 70 a 100 mg/ml de un azúcar y 0.1 a 1 mg/ml de agente tensoactivo no aniónico; o (v) 10 mg/ml de mAb humanizado para CEACAM1, 4.65 mg/ml de L-Histidina, 82 mg/ml de sacarosa y 0.20 mg/ml de polisorbato 20	Un anticuerpo anti-CEACAM1 y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág 8)	(i) histidina 10 – 20 mM (ii) 4 – 92.4 mg/ml de sacarosa (iii) 0.005% - 0.2% tensoactivo (polisorbato 20 u 80) (iv) 2 – 150 mg/ml de Anticuerpo (Tabla 1 Pág. 210)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 32 porque divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) anti-CEACAM1 y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 8), donde el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID NO: 26, que tiene 21 sustituciones de aminoácido en las regiones marco dentro de las cuales se encuentran V11L, R38K, M48I, V68A, M70L, R72A, T74K, S77N, R85S, R87T, T91S, Y95F y T115S (Pág. 4 ln. 29 – Pág. 5 ln. 4) y una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera que comprende la secuencia SEQ ID NO: 28, que tiene 13 sustituciones de aminoácido en las regiones marco dentro de las cuales se encuentran P44V, F71Y, F73L, P80Q e Y87F (Pág. 5 ln. 5 – ln. 13).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 32 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que se divulgan los componentes de la formulación.

El efecto que dicha diferencia le confiere a la composición reclamada es que consigue una formulación ejemplar del anticuerpo anti-CEACAM1.

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

Oficio N° 3667

Ref. Expediente N° NC2016/0004185

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la composición enseñada en el documento D1 para conseguir una formulación ejemplar del anticuerpo divulgado en D1”.

Sin embargo, la elección de los excipientes y las proporciones de una composición para conseguir una formulación óptima de un anticuerpo corresponde a un proceso rutinario en el campo técnico, como lo divulga el documento D2 al señalar que un punto de partida de amplia aplicación en la formulación de anticuerpos es de 10-20 mM de histidina, algún nivel de polisorbato y un pH de 6.0 (Pág. 210).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en conseguir una formulación para un anticuerpo tomaría como punto de partida las enseñanzas del documento D2 y las ajustaría a las concentraciones del anticuerpo divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 32 de la solicitud. Por lo cual, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013054320A1	1-28, 32, 33 y 36	Nivel inventivo
D2	Art. 1	1-28, 32, 33 y 36	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

Página 9 de 10

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

Oficio N° 3667

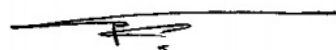
Ref. Expediente N° NC2016/0004185

correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: EDNA CAROLINA BONILLA LEÓN
Revisado: EDNA CAROLINA BONILLA LEÓN
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ