

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

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

Señor(a)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, MACROGENICS INC.
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/048260				
Fecha de Presentación Internacional	3 de septiembre de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0002253	7 de marzo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0002253	7 de marzo de 2017
	NC2017/0002253	14 de julio de 2017
Dibujos:	NC2017/0002253	7 de marzo de 2017
Secuencias:	NC2017/0002253	7 de marzo de 2017
Oposición(es): LABORATORIOS LEGRAND S.A.	NC2017/0010590	17 de octubre de 2017

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/045,498 Fecha: 3 de septiembre de 2014
----------------	--

2. Análisis de la Prioridad

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

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

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones presentadas bajo el radicado N° NC2017/0002253 del 14 de julio de 2017 comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

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 29 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0002253 del 14 de julio de 2017).

Título de la solicitud: “COMPUESTO DIRIGIDO A IL-23A Y TNF-ALFA” (Rad. N° NC2017/0002253 del 7 de marzo de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener composiciones eficaces para el tratamiento y la prevención de enfermedades autoinmunes.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en el que cada polipéptido comprende: (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) o (VL2) específico para una primera proteína diana; (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH1) o (VH2) específico para una segunda proteína diana; y (iii) una región bisagra, una región

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

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); en el que: (i) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína diana; (ii) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína diana; (iii) dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y ácido glutámico en la posición 256, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat; y (iv) dicha primera proteína diana es TNF-alfa y dicha segunda proteína diana es IL-23A o dicha primera proteína diana es IL-23A y dicha segunda proteína diana TNF-alfa, en el que: (i) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:2, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:1, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7; o (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4 o 6, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3 o 5, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7; o (iii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:2 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:1; o (iv) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 o 6 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3 o 5.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12P 21/08, C07K 16/24, A61K 38/19, A61K 39/395.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud, ya que no especifica la naturaleza del objeto reivindicado, debido a que se refiere a un “*compuesto*” no obstante de acuerdo con la divulgación del capítulo descriptivo se evidencia que la molécula descrita en realidad corresponde a un anticuerpo biespecífico el cual se refiere en el capítulo descriptivo como “*compuesto biespecífico*”. Por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

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

1. La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que se encabeza como: “*compuesto*” el cual de acuerdo con la estructura suministrada es en realidad un anticuerpo biespecífico y se refiere en la descripción como un: “*compuesto biespecífico*”, dicho anticuerpo comprende cuatro regiones variables de cadena ligera y pesada que conforman dos sitios de unión al antígeno ya sea TNF-alfa o IL23A, dichos sitios de unión se refieren

Página 3 de 10



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

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

estructuralmente a través de la combinación de sus secuencias para las regiones variables de cadena ligera y pesada dentro de las cuales se menciona la opción (iv) que se refiere al sitio de unión a TNF-alfa, que puede comprender un VL2 SEQ ID NO: 4 o 6 y un VH2 SEQ ID NO: 3 o 5, sin embargo en la Tabla 2A del capítulo descriptivo donde se ilustran todos los compuestos desarrollados no existe evidencia de compuestos que comprendan un VL2 SEQ ID NO: 6 y un VH2 SEQ ID NO: 3 o un VL2 SEQ ID NO: 4 y un VH2 SEQ ID NO: 5, ya que solamente se evidencian los sitios de unión a TNF-alfa que comprenden las SEQ ID NO: 3 y 4 o 6 y 5. Se sugiere al solicitante encabezar adecuadamente la reivindicación para enmarcar el objeto en el campo técnico adecuado, así mismo se sugiere restringir la reivindicación a una razonable generalización de las combinaciones de secuencias que correspondan con los sitios de unión de las moléculas desarrolladas y evaluadas de manera que sea posible distinguir el objeto reivindicado del estado de la técnica, dando soporte a la reivindicación.

2. Las reivindicaciones 1 y 16, no son claras ya que se refiere a regiones constantes de cadena pesada 2 (CH2) que presentan modificaciones, en donde dichas modificaciones se refieren por el aminoácido sustituyente y su posición, sin embargo no se incluye la secuencia de referencia (SEQ ID NO) de la región sobre la cual se realiza dicha sustitución. Se recuerda al solicitante que una secuencia modificada debe definirse por su secuencia completa de aminoácidos o por las modificaciones señaladas por su posición y el aminoácido sustituyente con respecto a la secuencia de referencia, por lo que se sugiere incluirla en la reivindicación.
3. Las reivindicaciones 9, 19 y 21 no son claras ya que se refiere a un enlace disulfuro que permite la formación del dominio C1 o la asociación de los polipéptidos, sin embargo no se menciona la posición de las cisteínas con respecto a la secuencia de referencia que permiten la formación de dicho enlace. Se sugiere incluir dicha información o realizar las aclaraciones necesarias.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no se presenta de manera clara ya que las tablas y dibujos presentan errores de numeración, ya que las Tablas 8, 10 y 11 se presentan recortadas o incompletas y no es posible leer los resultados allí incluidos. Se sugiere hacer las correcciones y aclaraciones necesarias.

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

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

1. Dice el opositor que la presente solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que carecen de nivel inventivo en detrimento de sus intereses comerciales.
2. Como primera medida menciona el opositor que la solicitud carece de concisión ya que a pesar de que se presenta un capítulo reivindicatorio con 30 reivindicaciones, estas no definen las características técnicas de los compuestos reivindicados ya que incluyen los CDR's pero no mencionan la estructura completa de los dominios variables y los dominios constantes CH2 y CH3, por lo que incluye una cantidad no determinada de compuestos.
3. Argumenta el opositor que la solicitud tampoco cumple con el criterio de claridad ya que no se definen las secuencias de cada segmento de la proteína porque se incluyen únicamente estructuras para partes pequeñas de la macro molécula impidiendo que una persona pueda reproducir el objeto reivindicado.
4. Adiciona el opositor que la solicitud falla en sustentar todas y cada una de las modalidades enseñadas ya que no se divulgan todas las proteínas de unión y las composiciones, como tampoco se describen los posibles ácidos nucleicos, vectores, células y métodos para producir el polipéptido.
5. Señala el opositor que algunas de las definiciones incluidas obedecen a resultados a alcanzar y se refieren a compuestos con al menos 90% de identidad con las secuencias reclamadas cayendo en el campo de la especulación.
6. Resalta el opositor que la solicitud menciona enlazadores que constituyen regiones estructural y funcionalmente diferentes con relación a las proteínas de unión incumpliendo el requisito de unidad de invención art. 25, comprendiendo diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, e incluyendo una cantidad indeterminada de posibles invenciones.
7. Finalmente señala el opositor que la solicitud carece de nivel inventivo y sustenta su argumento en las anterioridades: US 2007/0004909 A1, US 2011/0287032 A1 y US 2013/0287775 A1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

8. El opositor se refiere al documento US 2007/0004909 A1 que describe moléculas de diacuerpo que comprenden dos cadenas de polipéptidos que se asocian para formar dos sitios de unión a epítopes y divulga la estructura general del anticuerpo; sin embargo dicho documento no enseña específicamente las mutaciones en la región constante CH2.
9. No obstante el solicitante menciona que dichas mutaciones de tirosina en posición 252, treonina en posición 254 y ácido glutámico en posición 256 para la región CH2 ya son señaladas en el documento US 2011/0287032 A1, por lo que una persona medianamente versada en la materia incluiría de forma obvia las modificaciones en los aminoácidos mencionados con el fin de incrementar la unión del anticuerpo al ligando haciendo del anticuerpo de la solicitud una alternativa.
10. Adicionalmente el solicitante se refiere a la pertinencia del documento US 2013/0287775 A1 que señala anticuerpos específicos para IL23A y a TNF/alfa y revela métodos y composiciones para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como cáncer, el cual anticiparía el objeto reivindicado por el solicitante; Por lo tanto concluye el opositor que la idea de proveer una proteína de unión que comprenda una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica con una estructura de diacuerpo biespecífico que se une tanto a IL23 como a TNF/alfa era conocida a partir del documento US 2013/0287775 A1, bajo la selección de los anticuerpo divulgados por US 2007/0004909 A1, así mismo la mutación en sitios específicos del diacuerpo también es conocida en el documento US 2011/0287032 A1, por lo que el anticuerpo reivindicado habría sido seleccionada de forma obvia por el técnico medio versado en la materia.
11. Señala el opositor para terminar, que tanto las proteínas de unión como su actividad y estructura no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud.

Respuestas del Solicitante

En respuesta a la oposición presentada el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 29 reivindicaciones y cuya única diferencia es la eliminación de la antigua reivindicación 23.

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

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

La solicitante resalta su desacuerdo con la oposición ya que considera que la invención presentada es patentable a la luz de la Decisión 486 y cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, por lo que debería ser otorgado el privilegio de patente.

En primer lugar señala la solicitante que el opositor no acredita su legítimo interés para la presentación de la oposición ya que no presenta ninguna evidencia con la cual confirme que se encuentra en preparativos para comercializar o que se encuentra comercializando compuestos y composiciones farmacéuticas con la materia de la presenten invención.

La solicitante manifiesta su desacuerdo con las observaciones de concisión y claridad de la opositora, ya que la reivindicación 1 de la cual dependen todas las reivindicaciones actualmente presentadas, incluye la estructura completa de los dominios variables del primer y segundo polipéptidos y señala además que aunque las estructuras de los dominios constantes CH2 y CH3 no este delineadas estas son bien conocidas en el estado de la técnica, por lo que no debería ser necesario limitar las reivindicaciones a secuencias CH2 o CH3 específicas, ya que estas no afectarían la capacidad de los dominios variables para unirse a TNF-alfa e IL23.

De igual manera, la solicitante considera innecesario limitar la reivindicación incluyendo las secuencias de los enlazadores de péptidos específicos ya que, un experto en la materia entendería fácilmente que diversos enlazadores peptídicos se incorporan convencionalmente en anticuerpos biespecíficos y proteínas de fusión de anticuerpos, por lo que, un experto en la técnica seleccionaría un enlazador peptídico apropiado flexible usado convencionalmente.

Adicionalmente la solicitante sostiene que el opositor no presenta argumentos convincentes sobre los cuales basar su objeción con respecto a la falta de soporte ya que la solicitud presenta composiciones, ácidos nucleicos, vectores, células y métodos para producir polipéptidos, y cita la Tabla 1 de la Pagina 30 como soporte de dichos objetos, así mismo se refiere a los ejemplos como pruebas de eficacia y de los resultados significativos que se obtienen gracias a los compuestos descritos en la solicitud.

El solicitante señala que ha eliminado la reivindicación 23 que definía los polipéptidos basándose en la identidad de secuencia.

El solicitante argumenta que la afirmación acerca de la falta de unidad de invención carece de fundamento ya que la selección de los enlazadores peptídicos apropiados para la incorporación en polipéptidos biespecíficos es bien conocida en la técnica, por

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

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

consiguiente los polipéptidos que contienen diferentes enlazadores no deben considerarse como invenciones patentablemente distintas; además, resalta el solicitante que no se proporciona evidencia que sugiera como los diferentes enlazadores darían como resultado péptidos biespecíficos con propiedades diferentes para que se justifique un hallazgo de distinción patentable.

Con respecto a los documentos mencionados por el opositor como relevantes para afectar el nivel inventivo de la solicitud, el solicitante sostiene que la combinación de las referencias citadas no enseña todos y cada uno de los elementos de la reivindicación 1 ya que, ninguna de las referencias divulga o enseña las secuencias de las regiones variables mencionadas en la reivindicación, adicionalmente resalta el solicitante los resultados significativos logrados con los compuestos de la solicitud los cuales no pueden haber sido esperados razonablemente basándose en las referencias citadas.

Concluye la solicitante que ninguno de los documentos citados por el oponente ya sea en forma individual o en combinación, divulgan, enseñan o sugieren la presente invención, la cual es reclamada de manera totalmente clara y concisa y con pleno soporte en la descripción.

Respuesta del Examinador Técnico

Con relación a los argumentos expuestos por la sociedad opositora, se considera que el objeto de la solicitud no contraviene el legítimo interés del opositor, toda vez que no existe evidencia una posible afectación de intereses comerciales.

Con respecto a la falta de claridad, concisión y sustento de la solicitud, señalada por el opositor, esta oficina considera que a pesar de las modificaciones realizadas por la solicitante al capítulo reivindicatorio, aún persisten reivindicaciones que no cumplen cabalidad los requisitos de claridad y sustento señalados en el art. 30, ya que refieren modificaciones en las secuencias de tipo sustitución las cuales no se refieren por el aminoácido sustituyente y su posición con respecto a una secuencia de referencia, particularmente, las modificaciones en la región CH2 referidas en la reivindicación independiente. Adicionalmente, se considera que las reivindicaciones no son claras al especificar el campo técnico de la invención ya que se encabezan como un compuesto, pero en realidad se refieren a moléculas de anticuerpos biespecíficas; esta categorización es importante ya que enmarca a la solicitud en el campo técnico de la biotecnología.

Además esta oficina considera que existen combinaciones de estructuras (SEQ ID NO) de las regiones variables de cadena ligera y pesada que no han sido

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

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

desarrolladas y evaluadas en el contexto de la unión a los epítopes, por lo que no pueden reconocerse dentro del concepto inventivo de la solicitud, toda vez que no existen pruebas técnicas que demuestren su actividad biespecífica contra los antígenos TNF-alfa e IL23A, por tal razón las reivindicaciones que refieran a dichas combinaciones no se encuentran sustentadas dentro de la divulgación.

En lo concerniente al argumento del opositor que señala la falta de unidad de invención del objeto reivindicado en la solicitud, esta oficina está de acuerdo con la solicitante en razón a que la estructura básica del anticuerpo reivindicado ha sido descrita en la reivindicación independiente por lo que, la adición o modificación de la estructura de la molécula con enlazadores peptídicos, pese a que genera estructuras diferentes no parece tener algún efecto en la unión a los epítopes TNF-alfa o IL23A, por lo que las variantes generadas mediante la modificación con enlazadores no corresponderían a invenciones distintas, en consecuencia la solicitud cumple con el art. 25 y tiene unidad de invención.

Con relación a las anterioridades referidas por el opositor: US 2007/0004909 A1 que se refiere a anticuerpos de tipo diacuerpos que comprenden dos cadenas polipeptídicas que se asocian para formar al menos dos sitios de unión al epítipo (resumen), en donde los epítopes de unión son CD32B y CD16 (Rev. 2), US 2011/0287032 A1 que enseña inmunoadhesinas Ig-CTLA4 que tienen como blanco CD80 y CD86 y comprenden una modificación de aminoácido seleccionada de T51N, A29H, M53Y, L61E (Rev. 1), y US 2013/0287775 A1 que divulga métodos y composiciones para el tratamiento de desórdenes inmunes, tales como cáncer, y enfermedades autoinmunes que se refiere a una terapia de combinación de un antagonista de IL23 y un antagonista de una citoquina seleccionada del grupo que consiste en IL-1B, TNF-alfa, IL-17A e IL-17F (resumen).

Esta oficina considera que ninguno de los documentos presentados en la oposición desvirtúa el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; en razón a que no divulgan una estructura como la descrita en la reivindicación independiente que comprenda secuencias para sus regiones variables de cadena ligera y pesada como las allí mencionadas y/o que tenga actividad biespecífica contra los antígenos IL23A y TNF-alfa, por lo cual estos documentos no se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

6. Determinación del Estado de la Técnica

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8286

Ref. Expediente N° NC2017/0002253

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 3 de septiembre de 2014, y se no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

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,



[DirectorName]
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

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

Página 10 de 10