

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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

Señor(a)
GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.
patents@olartemoure.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/EP2015/075628		
Fecha de Presentación Internacional	3 de noviembre de 2015		

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

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0005240	26 de mayo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0005240	26 de mayo de 2017
	NC2017/0005240	17 de octubre de 2017
Dibujos:	NC2017/0005240	26 de mayo de 2017
	NC2017/0005240	31 de octubre de 2017
Secuencias:	NC2017/0005240	31 de octubre de 2017
Prioridad(es):	País: EP, EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO) Número: PCT/EP2014/073738 Fecha: 4 de noviembre de 2014	

Página 1 de 16

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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

País: EP, EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO) Número: 15167034.6 Fecha: 8 de mayo de 2015

2. Análisis de la Prioridad

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

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

Se aceptan las modificaciones presentadas e identificadas con el Radicado N° NC2017/0005240 del 17 de octubre de 2017, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 13 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0005240 del 17 de octubre de 2017).

Título de la solicitud: "INMUNOGLOBULINAS HETERO-DIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T CD3/CD38 Y SUS MÉTODOS DE PRODUCCIÓN" (Radicado N° NC2017/0005240 del 26 de mayo de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar moléculas que permitan el tratamiento de diversos cánceres humanos,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

enfermedades autoinmunes e inflamatorias asociadas con el patrón de expresión de CD38.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208, y/o una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209, y/o una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; y/o que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214, y/o una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212, y/o una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213; un anticuerpo biespecífico caracterizado porque comprende dicho anticuerpo anti-CD38, y un fragmento de anticuerpo anti-CD3, y composiciones de los mismos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/46, C07K 16/28, A61K 39/395.

5. No es una invención (Art. 15 D 486 literal (b))

El objeto de la reivindicación 11 no se considera una invención, de acuerdo con el Art. 15 D486, toda vez que hace referencia a un epítoto sobre el antígeno CD38 humano soluble, que está unido por un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38; o por un anticuerpo biespecífico caracterizado porque comprende dicho anticuerpo anti-CD38, y un fragmento de anticuerpo anti-CD3. Dicho epítoto corresponde a un fragmento peptídico dentro de un polipéptido o proteína que tiene actividad antigénica o inmunogénica en un animal, por lo cual se considera material biológico tal como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, y por lo tanto corresponde a una excepción a la patentabilidad de acuerdo al artículo citado.

6. De la solicitud de patente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

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

1. La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque define un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a CD38 humano, en términos de que este puede comprender una única región determinante de complementariedad (CDR) ya sea de la región variable de cadena pesada (VH) o de la región variable de cadena ligera (VL), al indicar que el anti-CD38 *“comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208, y/o una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209, y/o una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; y/o que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o (...)”*. Se le aclara a la solicitante que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo o molécula variante de unión a un antígeno, depende de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada uno de los CDRs, y por eso se debe definir en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y la cadena pesada; o en términos de las secuencias de los 6 CDR's completas que conforman ambas cadenas. Adicionalmente se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del anticuerpo anti-CD38 reclamado. Se le sugiere a la solicitante definir dicho anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
2. Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras ni concisas porque definen un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une a CD38 humano en términos de que este puede comprender únicamente una región variable de cadena pesada o su dominio de cadena pesada completo (VH) o una región variable de cadena ligera o su dominio de cadena ligera completo (VL), al indicar por ejemplo que el anti-CD38 *“el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que*

Página 4 de 16

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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60 o una secuencia al menos 80% idéntica a la región no CDR de cualquiera de dichas secuencias de región variable de cadena pesada y/o donde el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia de región variable de cadena ligera (...)". Se le aclara a la solicitante que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo o molécula variante de unión a un antígeno, depende de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada uno de los CDRs y por eso se debe definir en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y la cadena pesada; o en términos de las secuencias de los 6 CDR's completas que conforman ambas cadenas. Se le sugiere a la solicitante definir dicho anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

3. Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque el término "*al menos*", es impreciso, por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
4. Las reivindicaciones 3 y 4 no tienen sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan las regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera, y las cadenas pesadas (VH) y ligeras (VL) completas del anticuerpo anti-CD38 reclamado, sin embargo en la descripción no se hace referencia a que la solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de aminoácidos que justifiquen el reclamar moléculas con hasta un 80% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos citadas en estas reivindicaciones. Se sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en estas reivindicaciones por su secuencia completa, la cual además debe estar adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda a la solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto

Página 5 de 16

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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere.

5. La reivindicación 6 no es concisa porque no define un anticuerpo biespecífico en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando la estructura aminoácida completa del segundo dominio de unión a antígeno, el cual como se evidencia en el capítulo descriptivo corresponde a un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) derivado de los anticuerpos SP34 u OKT3 (Fig. 12, Ejemplo 2 - Radicado N° NC2017/0005240 del 26 de mayo de 2017). Se sugiere a la solicitante incluir en dicha reivindicación las características técnicas esenciales del dominio anti-CD3, indicando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y la cadena pesada; o definirlo en términos de las secuencias de los 6 CDR's completos que conforman ambas cadenas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
6. La reivindicación 10 no es concisa porque no define un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano y cynomolgus, en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y la cadena pesada; o definirlo en términos de las secuencias de los 6 CDR's completos que caracterizan ambas cadenas. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
7. La reivindicación 13 no presenta sustento en la descripción (Radicado N° NC2017/0005240 del 26 de mayo de 2017) que demuestre el desarrollo de un inmunoconjugado que comprenda un anticuerpo o un fragmento del mismo que se una específicamente a CD38, o un anticuerpo biespecífico CD38/CD3, unido a un agente terapéutico. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias, y eliminar la referencia a dicha reivindicación.

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

Página 6 de 16

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes.

Como se puede observar en el siguiente análisis de las secuencias de aminoácidos reclamadas por la solicitante, no se guarda una estructura común entre las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) comprendidas en las regiones variables de cadena ligera (VL) y en la regiones variables de cadena pesada (VH) de todos los fragmentos de anticuerpos anti-CD3 que hacen parte del anticuerpo biespecífico CD38/CD3 reclamado por la solicitante.

Dominio de unión a CD3

Regiones determinantes de complementariedad CDRs derivadas del anticuerpo SP34 murino.

Cadena pesada VH

CDR1

SEQ ID NO: 3_GFTFNTYA

CDR2

SEQ ID NO: 4_IRSKYNNYAT

CDR3

SEQ ID NO: 5_VRHGNFGNSYVSWFAY

SEQ ID NO: 9_VRHGNFGNSYVSYFAY

Cadena ligera VL

CDR1

SEQ ID NO: 6_TGAVTTSNY

CDR2

SEQ ID NO: 7_GTN

SEQ ID NO: 11_GAN

CDR3

SEQ ID NO: 8_ALWYSNLWV

SEQ ID NO: 10_TGAVTAANY

SEQ ID NO: 12_ALFYNSLWV

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

Regiones determinantes de complementariedad CDRs derivadas del anticuerpo OKT3 murino.

Cadena pesada VH

CDR1

SEQ ID NO: 163_GYTFTRYT

CDR2

SEQ ID NO: 164_INPSRGYT

CDR3

SEQ ID NO: 165_ARYYDDHYCLDY

Cadena ligera VL

CDR1

SEQ ID NO: 166_SSVSY

CDR2

SEQ ID NO: 167_DTS

CDR3

SEQ ID NO: 168_QQWSSNPPT

No se guarda un concepto común porque los CDRs no comparten una estructura esencial para la actividad común. Así mismo el único concepto común, un anticuerpo biespecífico que comprende un primer dominio de unión que se une específicamente a CD38 humano, y un segundo dominio de unión que se une específicamente a CD3 humano, ya había sido divulgado con anterioridad en el documento US2013209355, el cual divulga los anticuerpos monoclonales aislados 025, 026, 028, 049 o 056, los cuales se unen específicamente a CD38 humana, y un anticuerpo biespecífico que comprenden dichos anticuerpos anti-CD38, y un segundo resto de unión que comprende un anticuerpo anti-CD3 (Pág. 30, Párr. [0409]).

Como dicho concepto común inventivo único es conocido por ello, no se cumple el requisito de unidad invención.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características técnicas esenciales:

Grupo inventivo I.

- Un anticuerpo anti-CD38 que comprende una CDR1 - VH de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208; una CDR2 - VH de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209; una CDR3 – VH de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; una CDR1 – VL de SEQ

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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

ID NO: 28 o SEQ ID NO:211 o SEQ ID NO: 214; una CDR2 – VL de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212; y una CDR3 – VL de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213.

- Un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 que comprende una CDR1 - VH de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208; una CDR2 - VH de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209; una CDR3 – VH de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; una CDR1 – VL de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO:211 o SEQ ID NO: 214; una CDR2 – VL de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212; y una CDR3 – VL de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213, y además comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD3 (Derivado del anticuerpo SP34 murino) que comprende una CDR1 – VH de SEQ ID NO: 3, una CDR2 – VH de SEQ ID NO: 4; una CDR3 – VH de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 9; una CDR1 - VL de SEQ ID NO: 6; una CDR2 - VL de SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 11; y una CDR3 - VL de SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12.

Grupo inventivo II.

- Un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 que comprende una CDR1 - VH de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208; una CDR2 - VH de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209; una CDR3 – VH de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; una CDR1 – VL de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO:211 o SEQ ID NO: 214; una CDR2 – VL de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212; y una CDR3 – VL de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213, y además comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD3 (Derivado del anticuerpo OKT3 murino) que comprende una CDR1 – VH de SEQ ID NO: 163, una CDR2 – VH de SEQ ID NO: 164; una CDR3 – VH de SEQ ID NO: 165; una CDR1 - VL de SEQ ID NO: 166; una CDR2 - VL de SEQ ID NO: 167; y una CDR3 - VL de SEQ ID NO: 168.

Se le sugiere a la solicitante restringir la solicitud a un solo concepto inventivo especificando el avance 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

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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

La 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.

8. 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: 4 de noviembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2013209355	"Antibodies against human CD38"	15/Agosto/2013
D2	WO2008047242	"Novel anti-cd38 antibodies for the treatment of cancer"	24/Abril/2008

El documento D1¹ divulga anticuerpos monoclonales aislados que se unen a CD38 humano, y composiciones que comprenden dichos anticuerpos (Abstract).

El documento D2² divulga anticuerpos humanizados, fragmentos de anticuerpos, y conjugados de los mismos con agentes citotóxicos, que se unen específicamente a CD38, los cuales son capaces de matar células CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) (Abstract).

9. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

**Se le aclara a la solicitante que el examen de patentabilidad se realizará únicamente para el grupo inventivo (I).*

¹<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2013209355A1&KC=A1&FT=D>

²<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2008047242A2&KC=A2&FT=D>



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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208, y/o una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209, y/o una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; y/o que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214, y/o una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212, y/o una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213”* (Radicado N° NC2017/0005240 del 17 de octubre de 2017).

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

Características Esenciales	D2
Anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano	Un anticuerpo o fragmento de unión a epítipo del mismo que se une específicamente a CD38 (hu38SB19) (Pág. 90, Rv. 1).
Caracterizado por una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (SAS)	CDR2 - VL caracterizado por la secuencia de aminoácidos SAS comprendida en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 42 (Pág. 92, Rv. 17).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, en el cual se divulgan anticuerpos humanizados capaces de unirse específicamente a CD38 en la superficie celular, los cuales son capaces de destruir las células CD38⁺ por apoptosis; o mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC); o mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) (Pág. 11, Líneas 5 a 16). En realizaciones particulares se indica que los anticuerpos anti-CD38 comprenden una región variable de cadena pesada (VH) seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58 y 60;

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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

y una región variable de cadena ligera (VL) seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 38, 40, 42, 44, 46 y 48 (Pág. 5, Líneas 1 a 13 - Pág. 16, Líneas 13 a 29). Adicionalmente se divulgan inmunoconjugados que comprenden los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a CD38, y un agente citotóxico que presenta un alto grado de citotoxicidad para las células que expresan CD38 (Pág. 5, Líneas 21 a 25); y composiciones terapéuticas que comprenden anticuerpos anti-CD38, y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 63 a 66).

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

Las reivindicaciones 2, 5, 10, 12 y 13 no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco es nueva.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 6 consiste en: *“Un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3”* (Radicado N° NC2017/0005240 del 17 de octubre de 2017).

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

Características Esenciales Rv. 6 modalidad de Rv. 1	D1	D2
Un anticuerpo biespecífico	Anticuerpo biespecífico (Pág. 30, Párr. [0409]).	No registra
Comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38	El anticuerpo anti-CD38 es 025, 026, 028, 049 o 056 (Pág. 30, Párr. [0409]).	Un anticuerpo o fragmento de unión a epítipo del mismo que se une específicamente a CD38 (hu38SB19) (Pág. 90, Rv. 1).
Caracterizado por una CDR2 de	No registra	CDR2 - VL caracterizado por la secuencia de

Página 12 de 16

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (SAS)		aminoácidos SAS comprendida en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 42 (Pág. 92, Rv. 17).
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga un anticuerpo biespecífico que comprende los anticuerpos anti-CD38 denominados 025, 026, 028, 049 o 056, y un segundo resto de unión antígeno que comprende un anticuerpo anti-CD3 (Pág. 30, Párr. [0409]). En realizaciones específicas se indica que el anticuerpo anti-CD38 comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 27 y una secuencia VH de SEQ ID NO: 2 (Anticuerpo 028); o tiene una secuencia VL de SEQ ID NO: 32 y una secuencia VH de SEQ ID NO: 7 (Anticuerpo 025); o tiene una secuencia VL de SEQ ID NO: 37 y una secuencia VH de SEQ ID NO: 12 (Anticuerpo 026); o tiene una secuencia VL de SEQ ID NO: 42 y una secuencia VH de SEQ ID NO: 17 (Anticuerpo 049); o tiene una secuencia VL de SEQ ID NO: 47 y una secuencia VH de SEQ ID NO: 22 (Anticuerpo 056) (Pág. 20, Párr. [0255]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6, y el anticuerpo biespecífico divulgado en el documento D1, consiste en la secuencia de aminoácidos de la región determinante de complementariedad CDR2 comprendida en la región variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo anti-CD38 reclamado por la solicitante.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 reclamado en la presente solicitud, puesto que la reivindicación no define adecuadamente la estructura aminoácida del primer dominio de unión que comprende un anticuerpo anti-CD38, ni la estructura aminoácida del segundo dominio de unión a antígeno, es decir que no se indican las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y la cadena pesada; o en términos de las secuencias de los 6 CDR's completas que conforman ambas cadenas para cada dominio de unión, de manera que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

reclamada. Sin embargo cabe resaltar que el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2017/0005240 del 26 de mayo de 2017) demuestra específicamente que los anticuerpos biespecíficos BEAT CD38-9G7ratón/CD3 y BEAT CD38-9G7 mejor ajuste/CD3 (SP34-Kappa2) presentan una actividad de eliminación caracterizada por una EC_{50} claramente inferior a la del anticuerpo BEAT CD38-OKT10ratón/CD3 (3.2 y 1.9 PM para los anticuerpos BEAT basados en 9G7 frente a 125.6 pM para el anticuerpo BEAT basado en OKT10), lo que indica un mayor potencial citotóxico de los anticuerpos BEAT anti-CD38/CD3 basados en 9G7 (Ejemplo 8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo producir un anticuerpo biespecífico que comprenda un fragmento de anticuerpo anti-CD38 alternativo al divulgado en el documento D1, útil en el tratamiento efectivo de una gran variedad de enfermedades hematológicas malignas, relacionadas con la expresión de CD38.

Sin embargo el documento D2 ya divulgaba anticuerpos humanizados capaces de unirse específicamente a CD38 en la superficie celular, los cuales son capaces de destruir las células CD38⁺ por apoptosis; o mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC); o mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) (Pág. 11, Líneas 5 a 16). En realizaciones particulares se indica que los anticuerpos anti-CD38 comprenden una región variable de cadena pesada (VH) seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, and 60; y una región variable de cadena ligera (VL) seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 38, 40, 42, 44, 46, and 48 (Pág. 5, Líneas 1 a 13 - Pág. 16, Líneas 13 a 29). Adicionalmente se divulgan inmunoconjugados que comprenden los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a CD38, y un agente citotóxico que presenta un alto grado de citotoxicidad para las células que expresan CD38 (Pág. 5, Líneas 21 a 25); y composiciones terapéuticas que comprenden anticuerpos anti-CD38, y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 63 a 66).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anticuerpo humanizado capaz de unirse específicamente a CD38 en la superficie celular, el cual comprende una CDR2 - VL caracterizada por la secuencia de aminoácidos SAS comprendida en la región variable de cadena ligera de SEQ ID

Página 14 de 16

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

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

NO: 42 divulgado en el documento D2, y el anticuerpo biespecífico que comprende los anticuerpos anti-CD38 denominados 025, 026, 028, 049 o 056, y un segundo resto de unión antígeno que comprende un anticuerpo anti-CD3 divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 6 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 7 y 8 no mencionan alguna característica que haga inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 6, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2008047242	1, 2, 5, 10, 12 y 13	Novedad
D1	US2013209355	6, 7 y 8	Nivel inventivo
D2	WO2008047242	6, 7 y 8	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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9788

Ref. Expediente N° NC2017/0005240

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,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ