

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 808 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0009112

Señor(a)
AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“CONSTRUCTOS DE ANTICUERPO BIESPECÍFICOS QUE SE LIGAN A CÉLULAS T”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2017/052212

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de febrero de 2017

PRIORIDAD(ES): 03/02/2016, US 62/290,861

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

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 22 del radicado N° NC2018/0009112 del 29 de agosto de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener agentes terapéuticos biespecíficos que retengan la eficacia terapéutica, que tengan un formato que sea simple de producir y que tengan propiedades farmacocinéticas favorables incluyendo una vida media más larga.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona constructos de anticuerpo biespecíficos de una modalidad Fc específica caracterizados por comprender un primer dominio de unión a un antígeno de superficie de una célula diana, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica. La invención también provee un polinucleótido que codifica el constructo de anticuerpo, un vector que comprende este polinucleótido, células hospedadoras que expresan el constructo y una composición farmacéutica que comprende el mismo.

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 21 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que se hace referencia a un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, tumoral, viral o un trastorno inmunológico.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

La materia de la reivindicación 20 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se reclama el uso de un constructo de anticuerpo para la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad.



Oficio N° 808 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0009112

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 4, 6-10, 12, 14, 17, 18 y 22 no son claras, debido a que las expresiones: “*de una cualquiera*” o “*con una cualquiera*” o “*en una cualquiera*” presentes en ellas, carecen de una correcta redacción. Se sugiere realizar las correcciones correspondientes.
- La reivindicación 1 no es concisa debido a que en esta se menciona que el constructo tiene “*un primer dominio que se une a un antígeno de superficie de una célula diana*” lo cual incluye un sinnúmero de antígenos que no han sido explorados en la solicitud. Se sugiere especificar el antígeno al que se une.
- La reivindicación 4 carece de sustento en cuanto a que se menciona “*una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica a una secuencia seleccionada a partir del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 17-24*”, sin embargo, no se encuentra sustentadas en la descripción, de tal manera que se divulguen las sustituciones a realizar que justifiquen el reclamar dicho porcentaje de identidad. Se sugiere no hacer referencia a porcentajes de identidad y mencionar la secuencia específica.
- La reivindicación 19 no es concisa debido a que se usa el término: “*aproximadamente*”, es impreciso, por lo que, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 22 no es clara porque reclama un kit, sin embargo, solo comprende un componente correspondiente al constructo, el polinucleótido, el vector o la célula. Un kit está conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales que forman una unidad funcional y que interactúan para proporcionar un efecto técnico. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.

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

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un constructo de anticuerpo biespecífico que comprende un scFC y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2014/114800 (Pág. 3., Líneas 6, 7 y 8), WO2012/088461 (Pág. 3., Línea 6., Pág. 60., Ej. 2., Pág. 21., Párr. 3).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **CDH19**, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo. (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **MSLN**, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o



Oficio N° 808 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0009112

transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **DLL3**, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **FLT3**, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **EGFRvIII**, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **CD33**, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **CD19**, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **CD20**, un segundo dominio de unión que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente).

Grupo inventivo 9: Un constructo de anticuerpo que comprende 3 dominios, caracterizados porque el primer dominio es de unión a **CD70**, un segundo dominio de



Oficio N° 808 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0009112

unión que se une a un epítope extracelular de la cadena CD3ε humana y/o de *Macaca*, y un tercer dominio, el cual es la modalidad Fc específica, el polinucleótido que codifica el constructo, el vector que comprende dicho polinucleótido, la célula transformada o transfectada con el polinucleótido o el vector, el proceso para producir el constructo, la composición que comprende el constructo (Reivindicaciones 1 a 19 y 22 parcialmente). Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común 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 perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención. En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 3 de febrero de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014/114800	“Antibody constructs for CDH 19 and CD3”	31 de julio de 2014
D2	WO2008/143954	“Single-chain fc (scfc) regions, binding polypeptides comprising same, and methods related Thereto”	27 de noviembre de 2008

El documento D1¹ divulga un constructo de anticuerpo (Pág. 1., Línea 10., Pág. 3., Líneas 10-13., Pág. 30., Línea 20), con un dominio de unión a CDH19 en una célula diana (Pág. 3., Línea 7) y un segundo dominio de unión a CD3 humano (Pág. 3., Línea 8).

El documento D2² divulga un constructo de anticuerpo (Pág. 6., Línea 17) que tiene dos dominios de unión en los que cada uno de estos tiene especificidad de unión a un antígeno presente en una célula inmunitaria o una célula tumoral (Pág. 8., Líneas 21 y 22) y una región scFc que entre sus componentes se encuentra un enlazador peptídico y un dominio en bisagra CH2-CH3 (Pág. 52., Líneas 25 a 29) que incrementan su vida media.

¹<https://patents.google.com/patent/WO2014114800A1/en?q=WO2014%2f114800>

²<https://patents.google.com/patent/WO2008143954A2/en?q=WO2008%2f143954>

Oficio N° 808 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0009112

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

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un constructo de anticuerpo que comprende al menos tres dominios, (...)*” (Radicado N° NC2018/0009112 del 29 de agosto de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Constructo de anticuerpo biespecífico	Constructo de anticuerpo (Pág. 1., Línea 10., Pág. 3., Líneas 10-13., Pág. 30., Línea 20).	Constructo de anticuerpo (Pág. 6., Línea 17)
Un primer dominio que se une a una célula diana	Un dominio de unión a CDH19 en una célula diana (Pág. 3., Línea 7).	Un dominio de unión a LINGO I, CD-2 o LTBR (Pág. 147 y 148., Ejs. 7, 8 y 9.)
Un segundo dominio que se une a un epítipo extracelular de la cadena CD3ε de humano y/o de <i>Macaca</i>	Un segundo dominio de unión a CD3 humano (Pág. 3., Línea 8).	Un segundo dominio de unión a un antígeno presente en una célula inmunitaria o una célula tumoral como CD3 (Pág. 8., Líneas 21 y 22, Pág. 76, Líneas 21 a 24).
Un tercer dominio comprende dos monómeros polipeptídicos, cada uno comprendiendo una bisagra, un dominio CH2 y uno CH3, en donde dichos dos monómeros polipeptídicos están fusionados entre sí mediante un enlazador peptídico.	No menciona	Una región scFc que entre sus componentes se encuentra un enlazador peptídico y un dominio en bisagra CH2-CH3 (Pág. 52., Líneas 25 a 29).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un constructo de anticuerpo (Pág. 1., Línea 10., Pág. 3., Líneas 10-13., Pág. 30., Línea 20) que tiene un dominio de unión a CDH19 en una célula diana (Pág. 3., Línea 7) y un segundo dominio de unión a CD3 humano (Pág. 3., Línea 8).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el constructo de anticuerpo divulgado de D1 consiste en que el constructo de anticuerpo de la solicitud contiene adicionalmente un tercer dominio que comprende dos monómeros polipeptídicos, cada uno comprendiendo una bisagra, un dominio CH2 y uno CH3, en donde dichos dos monómeros polipeptídicos están fusionados entre sí mediante un enlazador peptídico.

El efecto que se logra al incluir un tercer dominio que comprende dos monómeros polipeptídicos, cada uno comprendiendo una bisagra, un dominio CH2 y uno CH3, en donde dichos dos monómeros polipeptídicos están fusionados entre sí mediante un enlazador peptídico es mejorar la vida media del constructo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el constructo de anticuerpo conocido en D1 con el fin de mejorar la vida media del constructo?

Sin embargo, el incluir dominios CH2 y CH3 ya está divulgado en el documento D2 que se refiere aun constructo de anticuerpo (Pág. 6., Línea 17) que tiene dos dominios de unión en los que cada uno de estos tiene especificidad de unión a un antígeno presente

Oficio N° 808 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0009112

en una célula inmunitaria o una célula tumoral (Pág. 8., Líneas 21 y 22) y una región scFc que entre sus componentes se encuentra un enlazador peptídico y un dominio en bisagra CH2-CH3 (Pág. 52., Líneas 25 a 29) que incrementan su vida media (Pág. 146, Ej. 4, Fig. 13).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una región scFc compuesta por un enlazador peptídico y un dominio en bisagra CH2-CH3 mencionado en el del documento D2 en el constructo de anticuerpo biespecífico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2-19, 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al constructo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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

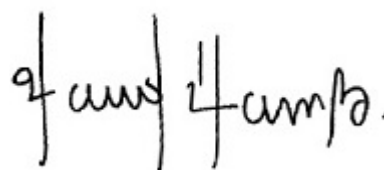
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014/114800	1-19, 22	Nivel Inventivo
D2	WO2008/143954	1-19, 22	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 808 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0009112

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0009112		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2017/052212		2 de febrero de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
03/02/2016				X					
Solicitante									
AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	20	Art. 15	-	Art. 20	21	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-19, 22
Palabras clave utilizadas	Antibody construct, T cell, tumor cell, BiTE, CD3, human, antibody, linker, CH2, CH3, domain, bispecific Fc, target cell, peptide, polynucleotide, vector, pharmaceutical composition, hinge, half-life, CDH 19
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, C07K 16/30

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(²)
SIPI	-	-	-	-	-
ISA (EPO) Google patent Patbase Orbitdo	WO2012/088461	28/06/2012			A
	WO2014/138449	12/09/2014	-	-	A
	WO2013/026837	28/02/2013	-	-	A
	WO2008/119567	09/10/2008	-	-	A
	WO2008/143954	27/11/2008	1-19, 22	Pág. 6., Línea 17. Pág. 147 y 148., Ejs. 7, 8 y 9. Pág. 52., Líneas 25 a 29.	Y
	WO2014/114800	31/07/2014	1-19, 22	Pág. 1., Línea 10. Pág. 3., Líneas 10-13. Pág. 30., Línea 20. Pág. 3., Línea 7. Pág. 3., Línea 8.	Y
	EP2647707	07/06/2012	-	-	A
	US2011/0293579	01/12/2011	-	-	A
	US2017/0037130	09/02/2017	-	-	A
	US2017/0029512	02/02/2017	-	-	A
Google patent	WO2014/047231	27/03/2014	-	-	A

Oficio N° 808 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0009112

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.	
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 05/11/2019	
Examinador: Miguel Angel Moncayo Donoso	