

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1844 de 10 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

Señor (a):
FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“POLIPÉPTIDOS DEL DOMINIO EXTRACELULAR DE CD80 Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/059838

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 01 de noviembre de 2016.

PRIORIDAD(ES): 02/11/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/249,836
11/08/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/373,654

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. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

Se acepta la reivindicación de prioridad número 62/249,836 para las reivindicaciones 8, 19 y 20; pero no para las reivindicaciones 1-7, 9-18, 21-23, porque éstas no están contenidas en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica dicha prioridad. Para las reivindicaciones 1-7, 9-18, 21-23, la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de la prioridad número 62/373,654.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 07 de mayo de 2019, bajo el número NC2019/0004668, por ajustarse a los requisitos legales.

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, 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 23 del radicado N° NC2019/0004668 del día 07 de mayo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar inhibidores de la interacción de PD-1/PD-L1 en células cancerígenas y estimular la respuesta inmunitaria natural contra tumores.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un conjunto de moléculas de fusión al dominio extracelular (ECD) de la CD80 con efectos particulares sobre el crecimiento tumoral, tanto solas como en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como agentes que estimulan el sistema inmunitario.



Oficio N° 1844 de 10 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0004132 el 18 de abril de 2018, tituló la invención como: “POLIPÉPTIDO DEL DOMINIO EXTRACELULAR DE CD80 Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER”. Este título menciona el uso del producto como método de tratamiento del cáncer, de acuerdo al artículo 20 de la Decisión 486, los métodos terapéuticos y de tratamiento en humanos o animales no son patentables, por lo cual se sugiere el título siguiente: “PROTEÍNA DE FUSIÓN QUE COMPRENDE UN DOMINIO EXTRACELULAR CD80 Y UN DOMINIO FC DE IgG1”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 7 y 8 no son concisas porque se reclama la misma molécula de fusión que comprende la SEQ ID NO: 20. Se sugiere no repetir materia y reclamar la molécula en una misma reivindicación.
- Las reivindicaciones 17 y 21 no son concisas, debido a que ambas reclaman una composición que comprende una molécula de fusión de SEQ ID NO: 20 y un portador farmacéuticamente aceptable. Se sugiere reclamar la composición en una sola reivindicación.
- Las reivindicaciones 1, 8 y 19 no son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente una molécula de fusión que comprende un dominio extracelular de CD80 y una región Fc. Por su parte, las reivindicaciones 9 y 21 tampoco son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente una composición que comprende una molécula de fusión. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar sólo una reivindicación independiente y las demás reivindicaciones, si son verdaderas modalidades, presentarlas como dependientes.

4.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

- La descripción no es clara en su ejemplo 6: “Efectos de una molécula de fusión ECD de CD80-Fc en tumores CT26 *in vivo* con dominios Fc con contenido diferente de ácido siálico (SA)”, se presenta una tabla en la página 129, donde se muestran los resultados de las pruebas realizadas, sin embargo, esta tabla se encuentra cortada y no es posible visualizar todos los resultados presentados. Se sugiere al solicitante realizar los ajustes de la descripción en dicha tabla, para visualizar en su totalidad los resultados mencionados en el ejemplo.



Oficio N° 1844 de 10 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

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 una molécula de fusión comprendida por un dominio extracelular de CD80 y un dominio Fc de IgG1, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento Haile, et al. 2013, que se refiere a una proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular de CD80 humano y/o murino unida a una región Fc de IgG1 humano (Pág. 2829, párrafo 3, línea 33).

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

Grupo inventivo 1: Una molécula de fusión al dominio extracelular (ECD) de CD80 que comprende un polipéptido del ECD de la CD80 humana y un dominio Fc de IgG1 humana, donde la molécula de fusión al ECD de la CD80 comprende 15-60 moléculas de ácido siálico (SA), una composición que comprende la molécula de fusión y una secuencia de codificación que codifica la molécula de fusión (Reivindicaciones 1 a 18, 21 y 22 completamente y 23 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Una molécula de fusión al ECD de la CD80 que comprende un polipéptido del ECD de la CD80 humana y un dominio Fc de IgG1 humana con sustituciones de aminoácidos L234F, L235E y P331S (Reivindicaciones 19 y 20 completamente y reivindicación 23 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

Las fechas para determinar el estado de la técnica son 02 de noviembre de 2015 y 11 de agosto de 2016 que corresponden a las fechas 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:



Oficio N° 1844 de 10 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Haile S., <i>et al.</i> The journal of immunology.	“Soluble CD80 Restores T Cell Activation and Overcomes Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated Immune Suppression”	01 septiembre 2013
D2	Solá R., <i>et al.</i> Bio Drugs	“Glycosylation of Therapeutic Proteins: An Effective Strategy to Optimize Efficacy”	01 febrero 2010

El documento D1¹ divulga una proteína soluble que consiste en los dominios extracelulares de CD80 humano o murino, fusionados al dominio Fc de IgG1 (CD80-Fc), el cual facilita la activación de células T al unirse a PDL1 para inhibir las interacciones PDL1–PD1 (Pág. 2829, párrafo 3, línea 33).

El documento D2² divulga los efectos que la glicosilación tiene sobre la eficacia terapéutica de los fármacos proteicos, se ha demostrado que simultáneamente proporciona mejoras sobre la mayoría de los parámetros necesarios para la optimización de la eficacia *in vivo* (por ejemplo, estabilidad molecular *in vitro* e *in vivo*, respuestas farmacodinámicas y perfiles farmacocinéticos) y permiten apuntar al sitio de acción deseado. (Página 1, Resumen).

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

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una molécula de fusión al dominio extracelular (ECD) de la CD80 que comprende un polipéptido del ECD de la CD80 humana y un dominio Fc de IgG1 humana, donde la molécula de fusión al ECD de la CD80 comprende 15-60 moléculas de ácido siálico (SA)” (Radicado N° NC2019/0004668 del día 07 de mayo de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Una molécula de fusión al dominio extracelular (ECD) de la CD80 que comprende	Una proteína de fusión que consiste en un dominio extracelular de CD80 humano o murino fusionado a una región Fc de IgG1 humana.(Pág. 2829, párrafo 3, línea 33)	No se menciona
Dominio extracelular (ECD) de CD80 humana		
Dominio Fc de IgG1 humana		
Ácido siálico comprendido entre 15 a 60 moléculas.	No se menciona	El número de glicanos que contienen ácido siálico, más allá de los de la proteína nativa, a través de la hiperglicosilación modificada puede emplearse efectivamente como una tecnología para optimizar aún más la vida media circulatoria y la actividad <i>in vivo</i> de las proteínas (Pág. 6, párrafo 2).

¹ Haile, S. T. et al. (2013). Soluble CD80 Restores T Cell Activation and Overcomes Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated Immune Suppression. *The Journal of Immunology*. 191(5), 2829-2836. Recuperado desde: <https://www.jimmunol.org/content/191/5/2829>

² Solá, R. J. et al. (2010). Glycosylation of Therapeutic Proteins: An Effective Strategy to Optimize Efficacy. *Bio Drugs*. 24(1), 9-21. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805475/pdf/nihms150932.pdf>

Oficio N° 1844 de 10 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una proteína de fusión soluble del dominio extracelular de CD80 humano y/o murino unida a una región Fc de IgG1 humano, la cual mantiene la activación de los linfocitos T en presencia de PDL1+ de células tumorales, simultáneamente previene la interacción PDL1–PD1 (Pág. 2829, párrafo 3, línea 33).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la proteína de fusión divulgada en el documento D1 consiste en que la molécula reclamada en la solicitud comprende 15-60 moléculas de ácido siálico.

El efecto que se logra al incluir 15 – 60 moléculas de ácido siálico en la molécula de fusión es mejorar la acción de la molécula de fusión sobre el crecimiento tumoral.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula de fusión conocida en D1 con el fin de mejorar su acción sobre el crecimiento tumoral?

Sin embargo, aumentar la cantidad de moléculas de ácido siálico para mejorar la acción de una proteína, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la glicosilación de proteínas para optimizar la vida media circulatoria y actividad *in vivo* de dicha proteína para su uso terapéutico (Pág. 5, párrafo 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a aumentar la cantidad de moléculas de ácido siálico como lo sugiere el documento D2 en la molécula de fusión del dominio Extracelular de CD80 y Dominio Fc de IgG1 humana del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 y las reivindicaciones independientes 8, 9 y 21, así como sus dependientes 10 a 18, 22 y 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de fusión 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	Haile S., <i>et al.</i> The journal of immunology	1 a 18 y 21 a 23	Nivel Inventivo
D2	Solá R., <i>et al.</i> Bio Drugs	1 a 18 y 21 a 23	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.

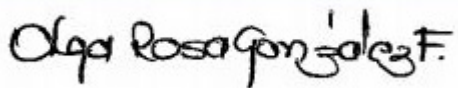
Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral

Oficio N° 1844 de 10 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 1844 de 10 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0004132		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/059838		1 de noviembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
02/11/2015 y 11/08/2016				X					
Solicitante									
FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		19 y 20 (completamente), 23 (parcialmente)	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 18 y 21 a 23
Palabras clave utilizadas	ECD de CD80, Dominio Fc IgG1, Ácido siálico, ligando PD1-PDL1
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/705, A61K 38/17

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)	Haile et al.	05/08/2013	1 a 18 y 21 a 23	(Pág. 2829, párrafo 3).	Y
	Solá et al.	01/02/2010	1 a 18 y 21 a 23	(Pág. 6, párrafo 2).	Y
	Haile et al.	02/04/2014	-	-	A
	Czajkowsky et al.	26/07/2012	-	-	A
	Ostrand-Rosenberg et al.	20/03/2012	-	-	A
Googlepatent	WO2015/001085	08/01/2015	-	-	A
The lens	US20020147326A1	10/10/2002	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)			Haile, S. T. et al. (2013). Soluble CD80 Restores T Cell Activation and Overcomes Tumor Cell Programmed Death Ligand 1-Mediated Immune Suppression. <i>The Journal of Immunology</i> . 191(5), 2829-2836. https://www.jimmunol.org/content/191/5/2829		
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			Solá, R. J. et al. (2010). Glycosylation of Therapeutic Proteins: An Effective Strategy to Optimize Efficacy. <i>Bio Drugs</i> . 24(1), 9-21 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805475/		
O			Haile, S. T. et al. (2014). A Soluble Form of CD80 Enhances Antitumor Immunity by Neutralizing Programmed Death Ligand-1 and Simultaneously Providing Costimulation. <i>Cancer Immunology Research</i> . https://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/2/7/610.full-text.pdf		
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.			Czajkowsky, D. M. et al. (2012). Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. <i>EMBO Molecular Medicine</i> . https://www.embopress.org/doi/full/10.1002/emmm.201201379		
			Ostrand-Rosenberg, S. et al. (2015). Novel strategies for inhibiting PD-1 pathway-mediated immune suppression while simultaneously delivering activating signals to tumor-reactive T cells. <i>Cancer, immunology, immunotherapy</i> . https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4558214/		
(2) Categorías de documentos citados					

Oficio N° 1844 de 10 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004132

“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: (17/01/2020)	
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero	