

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2480 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0001238

Señor(a)

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMBINACIONES DE UN ANTICUERPO OX40 Y UN MODULADOR DE TLR4”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2016/053285

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de junio de 2016.

PRIORIDADES: US 62/201,828 del 06 agosto de 2015
US 62/247,488 del 28 de octubre de 2015
US 62/300,400 del 26 de febrero de 2016
US 62/322,906 del 15 de abril de 2016

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 09 de diciembre de 2019, bajo el número NC2018/0001238, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 3 del radicado N° NC2018/0001238 del 09 de diciembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de un tratamiento más eficaz y/o mejorado de los individuos que sufren los efectos del cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona combinaciones de proteínas de unión antigénicas anti-OX40 (ABP) y uno o más moduladores de TLR4, para el tratamiento del cáncer.

3. De la solicitud de patente

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

La descripción no es clara, porque los ejemplos no concuerdan con la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio. Las reivindicaciones reclaman un kit de partes conformado por un anticuerpo OX40 y un modulador de TLR4 CRX-601, no obstante, en los ejemplos se evidencia un procedimiento que involucra la administración del anticuerpo o de CRX-601 mediante dos veces por semana (Págs. 80-83, ej. 5, estudio. 3 y 4, fig. 20-24),



Oficio N° 2480 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0001238

metodología de administración que puede ser considerada como un método de tratamiento y no como un kit de partes.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de agosto de 2015 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	US2015/0190506	“Combination therapy comprising ox40 binding agonists and pd-1 axis binding antagonists”	09 de julio de 2015
D2	Spinner. Et al. <i>Vaccine</i>	“Methylglycol chitosan and a synthetic TLR4 agonist enhance immuneresponses to influenza vaccine administered sublingually”	21 de septiembre de 2015

El documento D1¹ divulga un anticuerpo agonista hacia OX40 el cual comprende una región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 40 y una región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 41 (Págs. 27 y 28, párr. [0239]) y una terapia adicional que involucre agonista de TLR (Pág. 46, párr. [0429]).

El documento D2² divulga la adición de CRX-601 en vacunas dirigidas hacia el virus de la gripe, demostrando el incremento en el título del anticuerpo y mejoras en la respuesta inmune (Págs. 5848-5851, resultados. 3.4-3.7. figs. 4-7).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un kit de partes que comprende: i) una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humanizado monoclonal que se une a OX40 caracterizada por: (...)”* (Radicado N° NC2018/0001238 del 09 de diciembre de 2019).

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

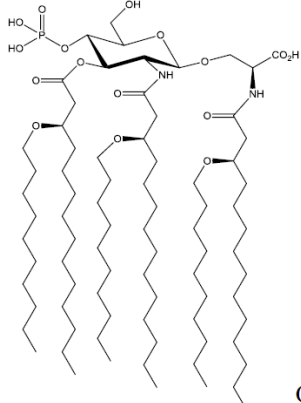
Características esenciales	D1	D2
Un kit de partes que comprende:	Un kit que comprende: (Pág. 90, reivs. 88 y 89)	Formulación que contiene
i) una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humanizado monoclonal que se une a OX40 caracterizada por: a) una región variable de cadena pesada CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos elegida como se establece en SEQ ID NO: 1; DYSMH b) una región variable de cadena pesada CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos	Un medicamento que comprende un agonista de unión a OX40, el cual es un anticuerpo que comprenden una región variable de la cadena pesada de secuencia: QVQLVQSGSELKKPGASVKVS CKASGYTFTDYSMHWVRQAPG QGLKWMGWINTETGEPTYAD DFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS LKAEDTAVYYCANPYDYVSY	Suero conteniendo un IgG, IgG1 y IgG2 (Pág. 5849, col. der, párr. 1, pág. 5850, col. izq. párrs. 1,2 y 4, pág. 5851, col. izq, párr. 3)

¹<https://patents.google.com/patent/US20150190506A1/en?q=US2015%2f0190506>

²Spineer. Et al. (2015). Methylglycol chitosan and a synthetic TLR4 agonist enhance immuneresponses to influenza vaccine administered sublingually. *Vaccine*. Vol 33. Págs. 5845-5853. Recuperado de : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609623/>

Oficio N° 2480 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0001238

elegida como se establece en SEQ ID NO: 2; WINTETGEPTYADDFK c) una región variable de cadena pesada CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos elegida como se establece en SEQ ID NO: 3; PYYDYVSYYAMDY d) una región variable de cadena ligera CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos elegida como se establece en SEQ ID NO: 7; KASQDVSTAVA e) una región variable de cadena ligera CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos elegida a como se establece en SEQ ID NO: 8; SASYLYT y f) una región variable de cadena ligera CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos elegida a como se establece en SEQ ID NO: 9; QQHYSTPRT	AMDYWGQGTTTVTVSS (SEQ ID NO:40) Y una región variable de la cadena liviana de secuencia DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASQDVSTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASYLYTGVPSRFGSGS GSGTDFTFITISLQPEDATYYC QQHYSTPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:41) (Págs. 27 y 28, párr. [0239])	
ii) una composición farmacéutica que comprende un agonista TLR4 de fórmula:  CRX-601;	No menciona.	CRX-601 (Pág. 5846, col. izq. Párr. 3-4)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga un kit que comprende un anticuerpo agonista de unión hacia OX40 y un antagonista de unión a PD-1 (Pág. 90, reivs. 88 y 89), en donde el anticuerpo de unión a OX40 comprende una región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 40 y una región variable de cadena liviana de SEQ ID NO: 41 (Págs. 27 y 28, párr. [0239]). Adicionalmente, menciona una terapia adicional que puede involucrar un agonista de TLR (Pág. 46, párr. [0429]), para el tratamiento del cáncer (Pág. 2, párr. [0018]), este documento también divulga una mejora en el potencial de respuesta con tratamientos en donde se combina un antagonista de unión a PD-1 y un anticuerpo anti-OX40 (Pág. 57, párrs. [0555-0556], figs. 8 A, 8 B y 10).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el kit de partes divulgado en el documento D1 consiste en el agonista de TLR4, CRX-601.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir el agonista de TLR4, CRX-601, porque en los ejemplos que describen el efecto del kit de combinación reclamado (Págs. 80-83, ej. 5, estudio. 3 y 4, figs. 20-24), se evidencia una metodología de administración independiente entre el anticuerpo OX-86 y el agonista CRX-601, que consiste en el

Oficio N° 2480 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0001238

suministro de CRX-601 dos veces por semana para 6 dosis en total, lo que indica que el procedimiento reclamado corresponde a un método de tratamiento y no a un kit de partes y, por ende, el efecto estaría relacionado con la metodología de administración. Además, no se evidencia un efecto técnico en la descripción relacionado a un kit de partes, que comprenda el anticuerpo OX-86 y el agonista CRX-601, en donde interaccionen sus componentes de manera simultánea.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el kit de partes conocido en el documento D1 con el fin de obtener un kit alternativo?

Sin embargo, el incluir el agonista de TLR4, CRX-601 para obtener el kit de partes, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la adición de CRX-601 en vacunas dirigidas hacia el virus de la gripe, demostrando el incremento en el título del anticuerpo y mejoras en la respuesta inmune (Págs. 5848-5851, resultados. 3.4-3.7, figs. 4-7).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el agonista de TLR4, CRX-601 divulgado en el documento D2 en el kit de partes divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un kit de partes que contiene el anticuerpo hacia OX40 en donde las secuencias variables de la cadena pesada y liviana corresponden a las SEQ ID NO 40 y 41 y una composición farmacéuticamente aceptable que contiene el anticuerpo hacia OX40 o una segunda composición que contiene e antagonista de unión a PD-1.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo kit de partes de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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	US2015/0190506	1-3	Nivel Inventivo
D2	Spinner. Et al. <i>Vaccine</i>	1-3	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al capítulo descriptivo

El solicitante argumenta que “ *En este caso, como se explica claramente en el Ejemplo 5 de la presente invención (particularmente los Estudios 3, 4 y 5), los compuestos son administrados en formas farmacéuticas separadas, sin embargo, su interacción proporciona un efecto sinérgico al momento de la administración, el cual es significativamente diferente en comparación con el efecto producido por los compuestos individuales, satisfaciendo así los requisitos establecidos por la SIC sobre la patentabilidad de kits de partes*”

Se aclara que el solicitante tiene razón en afirmar el efecto conjunto al suministrar los dos compuestos. En el ejemplo 5, los estudios 3 a 8, describen los efectos del anticuerpo anti-



Oficio N° 2480 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0001238

mOX40R y la molécula de reconocimiento TLR4 correspondiente a CRX-601, en donde efectivamente se evidencia la inhibición del crecimiento tumoral. Sin embargo, en la descripción de la metodología de administración del anticuerpo OX86 o del anticuerpo OX-86, se observa que el suministro de la sustancia de dos veces por semana para 6 dosis en total y la de CRX-601 es de una vez por semana para 3 dosis en total (Pág. 80, Estudio 3, Grupo 6-7; Pág. 82, Estudio 4, Grupo 4-5; Pág. 85, Estudio 6, Grupos 4 y 7; Pág. 87, Estudio 7, Grupos 4 y 8, Pág. 91; Estudio 8, Grupos 7, 8 y 12). Es por esta razón, que esta Oficina ha hecho énfasis en que la forma de administración de ambos compuestos no describe una administración simultánea y por lo tanto no se puede considerar como un kit de partes, a pesar de que demuestre la existencia de un efecto sinérgico.

Argumentos respecto a examen de nivel inventivo

El solicitante afirma que *“la persona medianamente versada en la materia habría identificado de manera obvia y evidente que D2 no provee las enseñanzas necesarias para superar las falencias de D1 con el fin de obtener un kit alternativo a D1 que proporcione efectos sinérgicos de inhibición de crecimiento tumoral actuando de manera agonista sobre TLR4 y OX40.”*

Se aclara que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la solicitud, porque divulga anticuerpos de unión a OX40, que contienen las mismas secuencias de los CDRs de las cadenas ligeras y pesadas (Págs. 27 y 28, párr. [0239], reclamadas en la solicitud. Sin embargo, el solicitante tiene razón en afirmar que este mismo documento no divulga su combinación con un compuesto como CRX-601, en lugar de esto sugiere un kit que comprende estos anticuerpos y un antagonista de unión a PD-1 (Pág. 57, párrs. [0555-0556], figs. 8 A, 8 B y 10) para el tratamiento del cáncer, antagonista de naturaleza peptídica. Además, D1 sugiere terapias adicionales que pueden involucrar un agonista de TLR (Pág. 46, párr. [0429]). Por otro lado, el documento D2 divulga la adición de CRX-601 en vacunas dirigidas hacia el virus de la gripe, demostrando el incremento en el título del anticuerpo y mejoras en la respuesta inmune (Págs. 5848-5851, resultados. 3.4-3.7. figs. 4-7). Si bien los documentos D1 y D2 utilizados en el examen de patentabilidad no indican de manera explícita el uso de los dos componentes de la solicitud mediante un kit de partes en un único documento, la información contenida en ambos documentos permite llegar al objeto de solicitud, porque D1 divulga los anticuerpos y sugiere terapias adicionales con un agonista de TLR y el documento D2 indica los efectos benéficos de la adición de CRX-601 en vacunas.

El solicitante sostiene *“Dicho análisis en retrospectiva pareciera evidenciarse cuando el Despacho no explica claramente cómo una persona medianamente versada en la materia, para obtener el kit de la presente invención a partir de D1 y D2, resuelve los siguientes obstáculos: (i) no incluir un antagonista de PD-1 pese a ser esencial en D1, (ii) ignorar que D1 menciona un antagonista de TLR como una terapia adicional a OX40 y PD-1, (iii) de alguna manera seleccionar TLR como un agente terapéutico relevante entre las más de 100 terapias igualmente posibles, (iv) ignorar que D1 menciona antagonistas de TLR en lugar de agonistas, (v) ignorar que D1 ejemplifica un antagonista de TLR3 y de alguna manera enfocarse en agonistas de TLR4, (vi) ignorar que D2 está dirigido a una vacuna contra la gripe, y (vii) no emplear CRX-601 como un adyuvante. Igualmente, dicho análisis en retrospectiva pareciera evidenciarse cuando el Despacho señala que D2 enseña la mezcla de IgG con CRX-601, cuando en realidad D2 divulga la mezcla de un antígeno contra el virus de la gripe y CRX-601 y/o MGC como adyuvantes.”*



Oficio N° 2480 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0001238

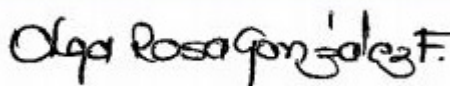
Se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante, la Oficina fundamentó el examen de patentabilidad basandose en la información de los documentos del estado de la técnica. En el oficio 10006, notificado el 17 de septiembre de 2019 numeral 5, posterior a la tabla comparativa se resume la información relevante que contiene el documento D1, allí se describe un kit que comprende un anticuerpo agonista de unión hacia OX40 y un antagonista de unión a PD-1 (Pág. 90, reivs. 88 y 89), mejoras en el potencial de respuesta con tratamientos en donde se combina un antagonista de unión a PD-1 y un anticuerpo anti-OX40 (Pág. 57, párrs. [0555-0556], figs. 8 A, 8 B y 10) y el uso de una terapia adicional que puede involucrar un agonista de TLR (Pág. 46, párr. [0429]). Respecto a la información contenida en D2, el solicitante tiene razón en afirmar que el compuesto CRX-601 se usa como un adyuvante, sin embargo, en este mismo documento se describen beneficios inmunológicos, ya que incrementa la respuesta inmune en vacunas contra la gripa (Pág. 5846, col. izq. párrs. 3 y 4).

Adicionalmente, es deseo de esta Oficina aclararle al solicitante que para definir un kit de partes como una invención, se debe presentar la combinación de ciertos elementos individuales, la generación de un resultado por parte de esta **unidad funcional** y además demostrar que el efecto técnico alcanzado es producto de una interacción directa entre ellos. Para el caso de la solicitud actual se reclaman dos componentes que son anticuerpos anti-OX40 y un agonista de TLR4 que corresponde a la molécula CRX-601, en donde se evidencia mediante el ejemplo 5 (Estudios 3, 4 y 5) el resultado de la combinación de estos dos componentes, no obstante, no se evidencian pruebas técnicas que nos indiquen la interacción directa entre ambas composiciones, ya que el solicitante describe una metodología de administración diferente para cada uno de los componentes y no menciona si la primera dosis es o no simultánea. Debido a las razones anteriores, si bien se evidencia que existe una sinergia debido a la administración de los componentes, este efecto no permite que el objeto de la solicitud sea reconocido como kit de partes, dado que no cumple con las condiciones de ser una unidad funcional, y que el efecto técnico sea atribuido a la interacción **directa de los componentes** del kit.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 2480 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0001238

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0001238		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/IB2016/053285		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 03/06/2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 06/08/2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-3
Palabras clave utilizadas	Antibody, OX40, TLR, agonist, CRX-601, kit Anticuerpo, OX-40, TLR, agonista, CRX-601, kit
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/395, A61K 31/7008, C07K 16/28

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⁾
The Lens	US2013/0280275 US2015/0190506	23/10/2013 08/07/2015	- 1-3	- (Págs. 27 y 28, párr. [0239]) (Pág. 46, párr. [0429]), (Pág. 90, reivs. 88 y 89), (Págs. 27 y 28, párr. [0239]), (Pág. 2, párr. [0018]), (Pág. 2, párr. [0018]), (Pág. 57, párrs. [0555-0556], figs. 8 A, 8 B y 10), (Pág. 2, párr. [0018-0019]).	A Y
Espacenet	WO2004/060319 WO030455431 WO2015095423	22/07/2004 05/06/2003 25/06/2015	- - -	- - -	A A A
Patbase	WO2013/083659 US2013/0336976	13/06/2013 19/12/2013	- -	- -	A A
STNext	WO2006/112869 WO2015/136480 Spinner. Et al. Vaccine	26/10/2006 17/09/2015 21/09/2015	- - 1-3	- - (Págs. 5848-5851, resultados. 3.4-3.7. figs. 4-7)	A P Y
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Spineer. Et al. (2015). Methylglycol chitosan and a synthetic TLR4 agonist enhance immuneresponses to influenza vaccine administered sublingually. <i>Vaccine</i> . Vol 33. Págs. 5845-5853. Recuperado de : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609623/			

(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.	“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

Oficio N° 2480 de 20 de febrero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0001238

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	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: (18/02/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	