

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3665 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0002310

Señor(a)
SANOFI

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS ANTI-CD3, ANTICUERPOS ANTI-CD123 Y ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD3 Y/O CD123”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/051386

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 22 de enero de 2016.

PRIORIDAD(ES): 23/01/2015, EP, 15305077.8

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. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art. 36 Decisión 486)

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud parental NC2017/0008462, porque cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 y el Título X de la Circular Única.

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 15 del radicado N° NC2019/0013716 del 5 de diciembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar agentes terapéuticos del cáncer, particularmente moléculas que reconozcan como blanco células cancerosas y maten eficazmente a las células del cáncer directamente o indirectamente.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio una proteína de unión semejante a anticuerpo que se une específicamente a CD3 y que se une específicamente al menos a un antígeno adicional, por ejemplo CD123.

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

El objeto de la reivindicación 13 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que se hace referencia a un método de tratamiento.

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

El uso de las reivindicaciones 10 a 12 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se reclama la proteína de unión para su uso como medicamento



Oficio N° 3665 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0002310

o para el tratamiento del cáncer. Lo cual, debido a que hace referencia a usos, no se considera materia patentable según el artículo en cuestión.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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° NC2019/0013716 del 19 de febrero de 2020 tituló la invención como: “ANTICUERPOS ANTI-CD3, ANTICUERPOS ANTI-CD123 Y ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD3 Y/O CD123”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD3 Y CD123”.

5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1-8 no son claras toda vez que se usa la frase: “*en donde la otra de la primera*”, la cual carece de una correcta redacción, por lo que no es posible determinar de manera clara a que se refiere. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 1-8 no son claras toda vez que se menciona: “*al menos a un antígeno diana adicional que es CD123*”, en lo que, el término “*al menos*” abre la posibilidad de dirigirse a otros antígenos no específicos. Se sugiere eliminar el término.
- Las reivindicaciones 1-8 no son concisas toda vez que se presentan reivindicaciones independientes que reclaman una proteína de unión similar a un anticuerpo que se une específicamente a CD3ε y CD123 con estructuras similares. Se sugiere, reclamar la proteína de unión en una única reivindicación independiente y reclamar las características adicionales o modalidades particulares en reivindicaciones dependientes.
- La reivindicación 9 no es clara debido a que se menciona “*Una composición farmacéutica que comprende una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8*”. Sin embargo, esta debería describirse como una proteína de unión de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende (...). Se sugiere realizar las correcciones correspondientes.
- Las reivindicaciones 2 y 6 no son concisas por que reclaman de forma repetitiva un anticuerpo que comprende los CDRs: 6, 7, 8, 10, KVS, 11, 375, 376, 377, 378, WAS y 379. Se sugiere reclamar el anticuerpo en una sola reivindicación.
- Las reivindicaciones 4 y 7 no son concisas por que reclaman de forma repetitiva un anticuerpo que comprende los CDRs: 13, 14, 15, 17, KVS, 11, 375, 376, 377, 378, WAS y 379. Se sugiere reclamar el anticuerpo en una sola reivindicación.



Oficio N° 3665 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0002310

5.3. Dibujos y secuencias (Art. 28 Decisión 486)

Listado de secuencias

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “*Listado de secuencias*” de acuerdo con el estándar ST. 25

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de enero de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Kuo, S., Wong, L. and Liu, J. <i>Protein Engineering, Design & Selection</i>	“Engineering a CD123xCD3 bispecific scFv immunofusion for the treatment of leukemia and elimination of leukemia stem cells”	27 de junio de 2012

El documento D1¹ divulga una estructura dimérica contra CD3 y CD123 (resumen), la cual es obtenida por inmunofusión biespecífica de cadena sencilla (scFv) o B1f de unión contra CD1231 y CD123 y contiene una bisagra de IgG1 humana-CH2-CH3. El scFv anti-CD3 está fusionado en el extremo C-terminal. Esta estructura forma un homodímero que proporciona una estructura de dominio de direccionamiento tumoral N-terminal que se parece mucho a un anticuerpo (Resumen, resultados, Pág.564, Col. Der, Párr. 2, Fig. 1B). De esta, el fragmento de bisagra-CH2-CH3 de IgG1 humana se obtuvo por PCR con los cebadores P5 (AGATCTGACAAAA CTCACACATGC) y P6 (CCATGGTTTACCCGGAGA CAGGGA) y por el clonado en los sitios BglII y NcoI de psc12F1-scUCHT1 para generar CD123xCD3. Finalmente, se obtuvo la secuencia VL(12F1)-218L-VH(12F1)-hinge-CH2-CH3-VL(UCHT1)-218L VH(UCHT1) (Pág. 562, Col. Der. Párr. 3., Pág. 563, Col. Izq. Párr. 2).

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

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una proteína de unión similar a un anticuerpo que se une específicamente a CD3ε humano y al menos a un antígeno diana adicional que es CD123 (...)” (Radicado N° NC2019/0013716 del 5 de diciembre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Una proteína de unión similar a un anticuerpo que se une específicamente a CD3ε humano y al menos a un antígeno diana adicional que es CD123	Estructura dimérica contra CD3 y CD123 (resumen).
comprende dos cadenas de polipéptidos que forman dos sitios de unión a antígeno,	Estructura de inmunofusión biespecífica de cadena sencilla (scFv) o B1f de unión contra

¹Kuo, S., Wong, L. and Liu, J. (2012). Engineering a CD123xCD3 bispecific scFv immunofusion for the treatment of leukemia and elimination of leukemia stem cells. *Protein Engineering, Design & Selection*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740616>.

Oficio N° 3665 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0002310

en donde un primer polipéptido tiene una estructura representada por la formula [I]: VD1-L1-VD2-L2-CL [I] y un segundo polipéptido tiene una estructura representada por la fórmula [II]: VD3-L3-VD4-L4-CH1 [II] donde: VD1 es un dominio variable de la cadena pesada o ligera de una primera inmunoglobulina; VD2 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de una segunda inmunoglobulina; VD3 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de dicha segunda inmunoglobulina; VD4 es un dominio variable de la cadena pesada o ligera de dicha primera inmunoglobulina; CL es un dominio constante de cadena ligera de una inmunoglobulina; CH1 es un dominio constante de cadena pesada de CH1 de una inmunoglobulina; L1, L2, L3 y L4 son enlazadores de aminoácidos; y en donde el primer y el segundo polipéptido forman un par cruzado de cadena ligera-cadena pesada, y en donde VD1 y VD2 son dominios variables de cadenas ligeras o dominios variables de cadenas pesadas, y VD3 y VD4 son dominios variables de cadenas pesadas si VD1 y VD2 son dominios variables de cadenas ligeras, o VD3 y VD4 son dominios variables de cadenas ligeras si VD1 y VD2 son dominios variables de cadenas pesadas;	CD1231 y CD123 que contiene una bisagra de IgG1 humana-CH2-CH3. El scFv anti-CD3 está fusionado en el extremo C-terminal. Esta estructura forma un homodímero que proporciona una estructura de dominio de direccionamiento tumoral N-terminal que se parece mucho a un anticuerpo (Resumen, Resultados, Pág.564, Col. Der, Párr. 2, Fig. 1B).
la primera o segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que se une al dominio extracelular de la proteína CD3ε humana y que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID N°: 138, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 141; y en donde la otra de la primera o segunda inmunoglobulina es un anticuerpo anti- CD123 que comprende un dominio variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 383, y un dominio variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 385;	El fragmento de bisagra-CH2-CH3 de IgG1 humana fue obtenido por PCR con los cebadores P5 (AGATCTGACAAAA CTCACACATGC) y P6 (CCATGGTTTACCCGGAGA CAGGGA) y por clonado en los sitios BglII y NcoI de psc12F1-scUCHT1 para generar CD123xCD3. La secuencia es VL(12F1)-218L-VH(12F1)-hinge-CH2-CH3-VL(UCHT1)-218L VH(UCHT1) (Pág. 562, Col. Der. Párr. 3., Pág. 563, Col. Izq. Párr. 2). No menciona la secuencia de aminoácidos.
en donde la primera o segunda inmunoglobulina es un anticuerpo que se une al dominio extracelular de la proteína CD3ε humana y que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende un CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, un CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, un CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, y un dominio variable de cadena ligera que comprende un CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 , un CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos KVS, y un CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:	No menciona

Oficio N° 3665 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0002310

11; y en donde la otra de la primera o segunda inmunoglobulina es un anticuerpo anti-CD123 que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 381, una CDR2-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384, un CDR3-H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382, y un dominio variable de cadena ligera que comprende un CDR1-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378, un CDR2-L que tiene la secuencia de aminoácidos WAS, y una CDR3-L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 379.	
---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una estructura dimérica contra CD3ε y CD123 (resumen), la cual es obtenida por inmunofusión biespecífica de cadena sencilla (scFv) o B1f de unión contra CD123 y contiene una bisagra de IgG1 humana-CH2-CH3. El scFv anti-CD3 está fusionado en el extremo C-terminal. Esta estructura forma un homodímero que proporciona una estructura de dominio de direccionamiento tumoral N-terminal que se parece mucho a un anticuerpo (Resumen, Resultados, Pág.564, Col. Der, Párr. 2, Fig. 1B). De esta, el fragmento de bisagra-CH2-CH3 de IgG1 humana se obtuvo por PCR con los cebadores P5 (AGATCTGACAAAA CTCACACATGC) y P6 (CCATGGTTTACCCGGAGA CAGGGA) y por clonado en los sitios BglII y NcoI de psc12F1-scUCHT1 para generar CD123xCD3. Finalmente, se obtuvo la secuencia VL(12F1)-218L-VH(12F1)-hinge-CH2-CH3-VL(UCHT1)-218L VH(UCHT1) (Pág. 562, Col. Der. Párr. 3., Pág. 563, Col. Izq. Párr. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la estructura biespecífica divulgada de D1 consiste en que la proteína de unión reclamada en la solicitud tiene una secuencia de aminoácidos específicos en sus cadenas polipeptídicas de unión a CD3ε y CD123 que no se divulgan en el documento D1.

El efecto que se logra debido a que la proteína de unión tenga esas secuencias específicas es lograr una afinidad de (KD) de 0,1 a 8 nM o 0,1 a 4 nM para CD3ε (Pág. 30, Lín. 4), o de 0,1 nM a 2 nM, o de 0,1 nM a 1 nM para CD123 (Pág. 66, Lín. 22).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína conocida en D1 con el fin de obtener una proteína de unión a CD3ε y CD123 con una afinidad (KD) de 0,1 nM a 8 nM o 0,1 a 4 nM para CD3 y de 0,1 nM a 2 nM, o de 0,1 nM a 1 nM para CD123?

Sin embargo, el incluir las secuencias específicas de unión a CD3ε y CD123 para obtener proteínas de unión que presenten una afinidad (KD) de 0,1 nM a 8 nM o 0,1 a 4 nM para CD3, o de 0,1 nM a 2 nM, o de 0,1 nM a 1 nM para CD123, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a estructuras de inmunofusión biespecífica de cadena sencilla (scFv) o B1f de unión contra CD123xCD3 con una KD de 10⁻⁸M (Pág. 565, Col. Izq., Párr 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar las técnicas divulgadas en el documento D1 para obtener moléculas de unión a CD3ε y CD123 con una afinidad en el rango de 0,1nM a 8nM y 0,1nM a 2nM,

Oficio N° 3665 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0002310

respectivamente, para para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones independientes 2 a 8 y dependientes 9, 14 y 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la proteína de unión 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	Kuo, S., Wong, L. and Liu, J. <i>Protein Engineering, Design & Selection</i>	1-9, 14 y 15	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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 3665 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0002310

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0002310		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/051386		22 de enero de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
23/01/2015				X					
Solicitante									
SANOFI									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	10 a 12	Art. 15	-	Art. 20	13	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1-9 y 14, 15					
Palabras clave utilizadas				CD3, CD123, protein, sequence, bispecific, antibody, polypeptide					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/28, A61K 39/00				
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	-	-	-	-			-		
Patbase	US2016068605A	10/03/2016	-	-			A		
	US2018057597A	01/03/2018	-	-			A		
	US2019241657A	08/08/2019	-	-			A		
	US2016200827A	14/07/2016	-	-			A		
Orbit	EP2809682A1	10/12/2014	-	-			A		
	EP2968415A2	20/01/2014	-	-			A		
	CN102796199A	28/11/2012	-	-			A		
	EP1263463A1	11/12/2002	-	-			A		
	CN102796198A	28/11/2012	-	-			A		
	EP2958942A1	30/12/2015	-	-			A		
NCBI ISA(EPO)	Kuo, S., Wong, L. and Liu, J. <i>Protein Engineering, Design & Selection</i>	01/10/2012	1-8, 9, 14 y 15	resumen Resultados, Pág.564, Col. Der. Párr. 2, Fig. 1B Pág. 562, Col. Der. Párr. 3., Pág. 563, Col. Izq. Párr. 2			X		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Kuo, S., Wong, L. and Liu, J. (2012). Engineering a CD123xCD3 bispecific scFv immunofusion for the treatment of leukemia and elimination of leukemia stem cells. <i>Protein Engineering, Design & Selection</i> . Recuperado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740616 .							

Oficio N° 3665 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0002310

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: 09/03/2020	
Examinador: Miguel Angel Moncayo Donoso	