

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

Señor(a)
OSE IMMUNOTHERAPEUTICS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“NUEVOS ANTICUERPOS ANTI-SIRPA Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2017/059071

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de abril de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/322,707 14 de abril de 2016
EP 17305182.2 17 de febrero de 2017

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 6 de mayo de 2019, bajo el número N° NC2019/0004635, 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 30 del radicado N° NC20190004635 del 6 de mayo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de obtener, agentes nuevos y mejorados, en particular anticuerpos, para inmunoterapia segura, en particular contra el cáncer, que se dirija a células inmunes innatas sin impacto perjudicial sobre las respuestas inmunes de células T. En particular, existe la necesidad de inhibir la interacción SIRPa-CD47 sin afectar la interacción SIRPg-CD47.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti-SIRPa, en particular anticuerpos humanizados, que antagonizan la interacción SIRPa-CD47 pero no se unen específicamente a SIRPg y, por lo tanto, no afectan la interacción SIRPg-CD47.

3. No es una invención (Art. 15 Decisión 486 literal (b))

El objeto de la reivindicación 24 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que, se refiere particularmente a un antígeno, que comprende o consiste en la secuencia del epítipo de SIRPa humana que consiste en la SEQ ID NO: 3, y al menos una secuencia del epítipo de SIRPa humana seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, más particularmente un antígeno que comprende o consiste en las



Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

secuencias de epítomos de SIRPa humana que consisten en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6, o que comprende o consiste en un epítome conformacional que comprende al menos dos péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 y secuencia de aminoácidos SIR, los cuales corresponden a material biológico aislado tal como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado. En este sentido, los epítomos de SIRPa (epítomo conformacional y epítome lineal), corresponden a la región de dicho antígeno que es reconocida y a la cual se puede unir el anticuerpo anti-SIRPa desarrollado en la presente solicitud. En consecuencia, es una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

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

El objeto de las reivindicaciones 17 y 18 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hacen referencia a un anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno del mismo o mimético de anticuerpo de unión a antígeno que inhibe la unión de CD47 humana a SIRPa humana, para la prevención o el tratamiento de un cáncer, seleccionado entre el grupo de carcinomas, adenocarcinomas, cánceres de próstata, cánceres de células germinales, cánceres de pulmón, cánceres de mesotelioma, cánceres de ovario, cánceres de hígado, cánceres de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, sarcomas, cánceres de páncreas, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de riñón, timomas, gliomas, blastomas, melanomas y cánceres hematológicos como los linfomas (linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin), leucemias tales como Leucemia Linfoblástica Aguda o Crónica (ALL o CLL) de células T y B o Leucemia Mieloide Aguda o Crónica (AML o CML) y mielomas; y en donde además, dicho anti- SIRPa se administra a un paciente que presenta un tumor positivo a SIRPa.

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

El uso de las reivindicaciones 15 a 18 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se reclama el uso del anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno del mismo o mimético de anticuerpo de unión a antígeno que inhibe la unión de CD47 humana a SIRPa humana, en particular que además no se une específicamente a SIRPg humana, como medicamento y para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en un cáncer (en particular cáncer inflamatorio y cáncer con células mieloides infiltradas, particularmente con células MDSC y/o TAM infiltradas), una enfermedad infecciosa, una enfermedad inflamatoria crónica, una enfermedad autoinmune, una enfermedad neurológica, una lesión cerebral, una lesión nerviosa, una policitemia, una hemocromatosis, un traumatismo, un shock séptico, una enfermedad infecciosa crónica (en particular Pseudomonas y CMV), fibrosis, aterosclerosis, obesidad, diabetes tipo II y una disfunción por trasplante; o para su uso en vacunación y en la administración a un paciente que presenta un tumor positivo a SIRPa.

El uso de la reivindicación 20 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se reclama el uso de un producto de combinación que comprende: (i) un anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno del mismo o mimético de anticuerpo de unión a antígeno que inhibe la unión de CD47 humana a SIRPa humana, y (ii) al menos un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos, agentes de radioterapia, agentes inmunoterapéuticos entre otros, para su uso simultáneo, separado o secuencial como un medicamento.



Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

El uso de la reivindicación 27 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se reclama el uso en medicina personalizada de un procedimiento de diagnóstico *in vitro* o *ex vivo* en donde un anticuerpo anti-SIRPa o un fragmento de unión a antígeno de este se usa para la detección de células SIRPa+ en una muestra obtenida previamente de un sujeto y opcionalmente para la cuantificación de la expresión de SIRPa.

El uso de las reivindicaciones 28 y 29 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se reclama el uso de un anticuerpo anti-SIRPa o de un fragmento de unión a antígeno del mismo o de un mimético de unión a antígeno, en la fabricación de un medicamento adecuado para su uso en una prueba de diagnóstico, en particular para su uso en medicina personalizada, o en una prueba de diagnóstico complementaria; y en un procedimiento en el que se usa SIRPa como un biomarcador que es predictivo para la respuesta a un tratamiento en un sujeto, en particular en un sujeto con cáncer.

6. De la solicitud de patente

6.1. 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° NC2018/0010855 el 10 de octubre de 2018, tituló la invención como: “NUEVOS ANTICUERPOS ANTI-SIRPA Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS”. Sin embargo, este título hace referencia al termino “*Nuevos*” el cual corresponde a un atributo subjetivo del objeto de la solicitud, no permitido en la estructura del título. Por lo tanto, se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS ANTI-SIRPA QUE INHIBEN LA UNIÓN DE CD47 HUMANA A SIRPA”.

6.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque define un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión a antígeno de este en términos de que este puede comprender “a) *un dominio variable de cadena pesada que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y/o b) un dominio variable de cadena ligera que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3*”, lo cual hace opcionales las características técnicas esenciales estructurales del anticuerpo reclamado y define en términos parciales su estructura aminoácida. En este punto, vale decir, que la memoria descriptiva (Radicado N° NC2018/0010855 del 10 de octubre de 2018) no evidencia la generación de anticuerpos funcionales de dominio simple o anticuerpos del tipo V_HH, que consisten únicamente de un dominio variable de cadena pesada, y en consecuencia el alcance de la reivindicación independiente abarca un gran número de formatos de anticuerpos aun no explorados ni contemplados en la presente solicitud. En este sentido, la memoria descriptiva únicamente demuestra un desarrollo concreto y explícito de anticuerpos monoclonales típicos o fragmentos de unión al antígeno de estos de longitud completa que mantienen la habilidad para unirse de manera específica a un antígeno a partir de dominios VL y VH. Se le recuerda al solicitante, que no es correcta la definición parcial de un anticuerpo, es decir solo en términos de una región variable de la cadena pesada o una región variable de la cadena ligera; o a partir de 3 de los CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) o de la región



Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

variable de cadena ligera (VL). Además, se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente la invención del estado de la técnica. Por último, se aclara al 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 una de las CDRs y por eso se debe definir exclusivamente en términos de la estructura aminoácida que caracteriza la cadena ligera **y** la cadena pesada; o a partir de estructura aminoácida de la VL **y** de la VH; o mencionando la estructura aminoácida de los **6 CDR's** comprendidos en la VL **y** VH. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

- La reivindicación 10 no es clara, ya que no define un anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno de este en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos que caracterizan la cadena ligera **y** la cadena pesada de dicho anticuerpo; o a partir de estructura aminoácida de la región variable de cadena ligera (VL) **y** de la región variable de cadena pesada (VH); o mencionando la estructura aminoácida de los **6 CDR's** comprendidos en la VL **y** la VH. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 1 y 10 no son concisas porque reclaman un anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno de este, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 10, 19 y 25 no son claras porque los términos “*al menos*” y “*opcionalmente*” son imprecisos. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.
- La reivindicación 25 no es clara ni presenta sustento en la descripción, dado que, reclama un procedimiento para fabricar un anticuerpo en términos de que este comprende inmunizar un mamífero humano con un antígeno que puede comprender una secuencia de hasta 300 aminoácidos, No obstante, el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2018/0010855 del 10 de octubre de 2018) evidencia que los posibles antígenos empleados en el proceso de producción de un anti-SIRPa humana, consisten en una longitud máxima de 23 aminoácidos, y en consecuencia el solicitante estaría abarcando un sin número de posibles antígenos de longitud variable que aún no han sido contemplados ni explorados en la presente solicitud. Por lo tanto, se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los antígenos utilizados en el proceso de fabricación de un anticuerpo de acuerdo con lo soportado en la memoria descriptiva.
- Las reivindicaciones 26 y 30 no son claras porque hacen referencia a expresiones tales como: “(...) células SIRPa positivas en un sujeto (...)”, “(...) respuesta de un



Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

sujeto con cáncer a un tratamiento (...)” y “(...) es indicativo para un paciente que responderá al tratamiento”, las cuales entran en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art. 20 lit d D486. Se sugiere al solicitante eliminar dichas referencias.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 14 de abril 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	Lee W. Y. The Journal of Immunology.	“Novel Structural Determinants on SIRPα that Mediate Binding to CD47” ¹	30 de agosto de 2007
D2	WO/2015/138600	“Anti SIRP-alpha antibodies and bi-specific macrophage enhancing antibodies”	17 de septiembre de 2015

El documento D1¹ divulga un estudio en donde se presume que algunos de los 16 residuos únicos de SIRPα.D1 (Dominio distal de la membrana) median la unión a CD47. Mediante mutagénesis dirigida al sitio, se estableció que la unión de SIRPα a CD47 es independiente de la N-glicosilación. También se identificaron tres residuos críticos para la unión de CD47 mediante el intercambio de residuos sobre SIRPα con los residuos correspondientes de SIRPβ (Resumen).

El documento D2² divulga anticuerpos anti-SIRPα, que incluyen anticuerpos anti-SIRPα multiespecíficos, al igual que composiciones y métodos relacionados (Resumen).

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

8.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 10 consiste en: *“Un anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno del mismo o mimético de anticuerpo de unión a antígeno, que se une específicamente a un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3 y al menos otro péptido que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; en particular que se une a los péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; y/o que se une específicamente a un epítipo conformacional que comprende al menos dos péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 y secuencia de aminoácidos SIR; o a un epítipo conformacional que consiste en SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72 o que consiste en SEQ ID NO: 73; secuencia de aminoácidos SIR y SEQ ID NO: 72”* (Radicado N° NC2019/0004635 del 6 de mayo de 2019).

¹Lee W. Y. *et al.*, 2007. Novel Structural Determinants on SIRPα that Mediate Binding to CD47. *The Journal of Immunology*. Vol. 179(11), Pág. 7741-7750. Recuperado desde: <https://www.jimmunol.org/content/179/11/7741.long>

²<https://patents.google.com/patent/WO2015138600A2/en?q=WO2015138600>



Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

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

Características esenciales	D1
Anticuerpo anti-SIRPa humana	Anticuerpo anti-SIRPa humana (SE7C2) (Pág. 7746, Col. 2, Párr. 3 – Pág. 7747, Col. 1, Párr. 1).
Se une específicamente a un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y al menos otro péptido que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6; o	Se une a un epítipo caracterizado por la secuencia de aminoácidos SLIPVGP, ARELIYNQKEGH y KFRKGSPDTE (Pág. 7744, Fig. 2, Col. 1, Sección: Resultados).
Se une específicamente a un epítipo conformacional que comprende al menos dos péptidos seleccionados del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73 y secuencia de aminoácidos SIR.	Se une a un epítipo caracterizado por la secuencia de aminoácidos ELIYNQKEGHFPR (Pág. 7744, Fig. 2, Col. 1, Sección: Resultados).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo anti-SIRPa humana de la reivindicación 10 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que divulga un anticuerpo anti-SIRPa humana denominado SE7C2 que inhibe la unión de CD47 humana, y no se une a SIRPβ (Pág. 7747, Col. 1, Párr. 1 – Fig. 7). En realizaciones particulares, se indica que el anticuerpo SE7C2 fue capaz de unirse a todos los mutantes de SIRPaD1 (dominio distal de la membrana) excepto a SIRPaD1-E70N, demostrando que la unión del anticuerpo SE7C2 a SIRPa parece ser dependiente de la presencia de E en la posición 70 sugiriendo que el epítipo de SE7C2 incluye E70 en SIRPa (Pág. 7746, Col. 2, Párr. 3 – Pág. 7747, Col. 1, Párr. 1).

Por otro lado, el documento D1 divulga los epítopes de unión dentro de SIRPa.D1 a los cuales se une el anticuerpo anti-SIRPa humana (SE7C2) (Pág. 7744, Fig. 2, Col. 1, Sección: Resultados) en donde se evidencia que dicho anticuerpo reconoce los mismos epítopes de unión, caracterizados por la secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 a 3, 70 y 73, que el anticuerpo anti-SIRPa reivindicado (Fig. 1 - Ver secuencias de aminoácidos coloreadas). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

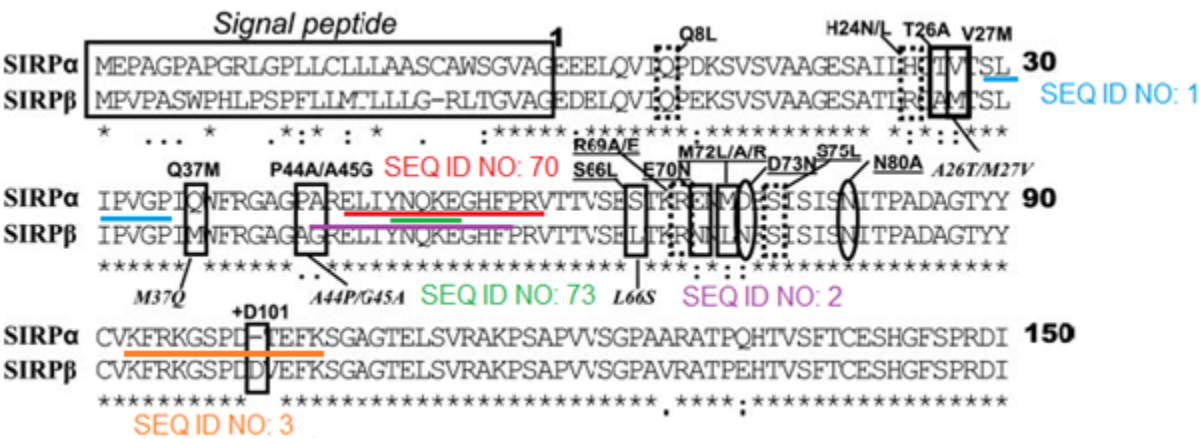


Figura 1 (Con base en Fig. 2 de D1). Secuencias de aminoácidos que caracterizan los epítopes de unión en común entre el anticuerpo anti-SIRPa denominado SE7C2 divulgado en D1 y el anticuerpo anti-SIRPa reivindicado.

8.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de

Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

unión a antígeno del mismo, que comprende: a) un dominio variable de cadena pesada que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y/o b) un dominio variable de cadena ligera que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que: - HCDR1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 14, - HCDR2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 15 o SEQ ID NO: 16, - HCDR3 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20, - LCDR1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 21, - LCDR2 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 22, y - LCDR3 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 23”. (Radicado N° NC2019/0004635 del 6 de mayo de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Anticuerpo anti-SIRPa humana o fragmento de unión a antígeno de este que comprende:	Anticuerpo que se une específicamente SIRPα (SIRPa) humana que comprende (Pág. 45, Reiv. 1).
a) un dominio variable de cadena pesada que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3.	Una cadena pesada que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 (Pág. 45, Reiv. 6).
HCDR1 comprende la SEQ ID NO: 14, HCDR2 comprende la SEQ ID NO: 15 o SEQ ID NO: 16, HCDR3 comprende la SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 o SEQ ID NO: 20.	HCDR1 comprende la SEQ ID NO: 2, HCDR2 comprende la SEQ ID NO: 3 HCDR3 comprende la SEQ ID NO: 4 (Pág. 45, Reiv. 9).

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo anti-SIRPα que bloquea la interacción de SIRPa a CD47 humana (Pág. 20, Párr. [0074]), que comprende una cadena pesada caracterizada por tres CDRs, donde la CDR-H1 tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2, la CDR-H2 tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 3, y la CDR-H3 tiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 4; y una cadena ligera que tiene tres CDRs, donde la CDR-L1 tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEC ID NO: 6, la CDR-L2 tiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEC ID NO: 7, y la CDR-L3 tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEC ID NO: 8 (Pág. 22, Párr. [0081]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-SIRPα divulgado de D2 consiste en la estructura aminoácida que caracteriza las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) comprendidas en la región variable de cadena pesada (VH) del anticuerpo anti-SIRPa reivindicado.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dichas diferencias puesto que la reivindicación independiente no define el anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión al antígeno de este a partir de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando las 3 CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) y las 3 CDRs de la región variable de cadena ligera (VL). Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, y establecer cuál es el aporte al estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión

Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

al antígeno de este conocido en D2 con el fin de obtener un anticuerpo anti-SIRPa humana alternativo?

Sin embargo, el mismo documento D2 ya divulgaba las metodologías para producir anticuerpos anti-SIRPα humana que consisten en expresar de forma recombinante el dominio IgV N-terminal de unión a CD47 de SIRPα humano (residuos 1-118) en *E. coli* e inmunizar ratones con la proteína purificada. Además, se obtuvieron hibridomas y se seleccionaron para la unión de SIRPα mediante ELISA. Como un paso de selección adicional, se evaluó el bloqueo de CD47 mediante un ensayo de unión celular. Las células humanas THP-1 que expresan SIRPα endógeno se incubaron con sobrenadante de hibridoma y se tiñeron con tetrámeros de estreptavidina fluorescente conjugados con el dominio IgSF biotinilado de CD47 humano. La unión de CD47 a las células THP-1 se evaluó mediante citometría de flujo y los clones que inhibieron la unión de CD47 se subclonaron adicionalmente. El clon de mayor expresión, KWAR23, se seleccionó para una caracterización adicional (Pág. 41, Párr. [0143]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los procedimientos para fabricar un anticuerpo anti-SIRPα humana o un fragmento de unión a antígeno de este del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión al antígeno de este de la invención, la cual además comprende un segundo anticuerpo que se une específicamente a un marcador de una célula cancerosa que expresa CD47, en donde dicho marcador se selecciona del grupo que consiste en: CD19, CD20, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD38, CD44, CD52, CD56, CD70, CD96, CD97, CD99, CD123, CD279 (PD-1), EGFR, HER2, CD1 17, C-Met, PTHR2 y HAVCR2 (TIM3) (Pág. 37, Párr. [0136] – Pág. 47, Reiv. 24 y 25).

Por otro lado, el documento D2 divulga las moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican el anticuerpo anti-SIRPa humana o un fragmento de unión al antígeno de este de la invención; los vectores de expresión que comprenden dichas moléculas de ácido nucleico aisladas; y las células hospederas que comprenden dichos vectores de expresión (Pág. 27, Párr. [0099] - Pág. 47, Reiv. 21 y 22).

Finalmente, el documento D2 divulga un método para detectar células que expresan SIRPa en un individuo, que comprende: administrar al individuo un anticuerpo anti-SIRPa de la invención, en el que el anticuerpo está marcado de forma detectable; y detectar la presencia o ausencia de la etiqueta en el individuo (Pág. 48, Reiv. 33 a 37).

Las reivindicaciones dependientes 2, 11 a 14, 19, 21 a 23, 25, 26 y 30 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

9. 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	Lee W. Y. The Journal of Immunology	10	Novedad
D2	WO/2015/138600	1, 2, 11 a 14, 19, 21 a 23, 25, 26 y 30	Nivel inventivo

Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

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° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0010855		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2017/059071		14 de abril de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
14/04/2016				X					
Solicitante									
OSE IMMUNOTHERAPEUTICS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	15 a 18, 20, 27 a 29.	Art. 15	24	Art. 20	17 y 18	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 14, 19, 21 a 23, 25, 26 y 30
Palabras clave utilizadas	Anti-SIRPa antibodies, antigen-binding fragment thereof, Signal regulatory protein alpha or SIRPa or CD172a or SHPS-1.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: 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⁾
ISA/EPO	WO2015138600	17/09/2015	-	-	A
	US2010215640	26/08/2010	-	-	A
	US2012039896	16/02/2012	-	-	A
	US2014141002	22/02/2014	-	-	A
	Hatherley D. <i>et al.</i> , 2007.	16/03/2007	-	-	A
	Liu, T. Y. <i>et al.</i> , 2006.	23/12/2006	-	-	A
	Liu Y. <i>et al.</i> , 2002.	15/03/2002	-	-	A
	Lee W. Y. <i>et al.</i> , 2007.	30/08/2007	10/SEQ ID NO: 1 a 3, 70 y 73	Pág. 7744, Fig. 2, Col. 1, Sección: Resultados - Pág. 7746, Col. 2, Párr. 3 – Pág. 7747, Col. 1, Párr. 1.	X
STNext	WO2019073080	18/04/2019	-	SEQ ID NO: 24 a 33, 36 a 45, 56, 57, 94 a 96, 98,101 a 103, 105, 108 a 110, 112, 115 a 117, 119, 122 a 124, 126, 129 a 131, 133, 136 a 138, 140, 143 a 145. 147, 178 a 185.	-
	WO2019175218	19/09/2019	-	SEQ ID NO: 16 a 20, 21 a 23	-
Patbase	US2006135749	22/06/2006	-	-	A
	US2010239578	23/09/2010	-	-	A
	US2014242095	28/08/2014	-	-	A
	WO15138600	17/09/2015	1, 2, 11 a 14, 19, 21 a 23, 25, 26 y 30.	Pág. 20, Párr. [0074] - Pág. 22, Párr. [0081] - Pág. 27, Párr. [0099] - Pág. 41, Párr. [0143] - Pág. 37, Párr. [0136] - Pág. 45, Reiv. 1 - Pág. 45, Reiv. 6 y 9 - Pág. 47, Reiv. 21, 22, 24 y 25 - Pág. 48, Reiv. 33 a 37.	Y

Oficio N° 3853 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010855

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Hatherley D. <i>et al.</i> , 2007. The Structure of the Macrophage Signal Regulatory Protein (SIRP) Inhibitory Receptor Reveals a Binding Face Reminiscent of That Used by T Cell Receptors. Journal of Biological Chemistry, 20070511 American Society for Biochemistry and Molecular Biology. Vol: 282, Nr: 19, Page(s): 14567 – 14575.
	Liu, T. Y. <i>et al.</i> , 2006. Functional Elements on SIRP@a IgV Domain Mediate Cell Surface Binding to CD47. Journal of Molecular Biology, 20061223 Academic Press, United Kingdom. Vol: 365, Nr: 3, Page(s): 680 – 693.
	Liu Y. <i>et al.</i> , 2002. Signal Regulatory Protein (SIRPalpha), a Cellular Ligand for CD47, Regulates Neutrophil Transmigration. Journal of Biological Chemistry, 20020315 American Society for Biochemistry and Molecular Biology. Vol: 277, Nr: 12, Page(s): 10028 – 10036.
	Lee W. Y. <i>et al.</i> , 2007. Novel structural determinants on SIRP alpha that mediate binding to CD47. The Journal of Immunology. Vol. 179(11), Pág. 7741-7750.
(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: 24/03/2020	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	