

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **200254** de **24 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

Señor(a)
AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH, AMGEN INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CONSTRUCTOS DE ANTICUERPO BIESPECÍFICOS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2017/051486

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 25 de enero de 2017.

PRIORIDAD: US 62/286,552 del 25 de enero 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 realizadas al capítulo reivindicatorio radicadas el 23 de agosto de 2018, bajo el número NC2018/0008795, 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 16 del radicado N° NC2018/0008795 del 23 de agosto de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones farmacéuticas optimizadas que provean una estabilización mejorada de las proteínas terapéuticas y que reduzcan la agregación y desnaturalización durante la formulación, llenado, transporte, almacenamiento y administración, evitando de este modo la pérdida de función y las reacciones inmunogénicas adversas (Pág. 2, Párr. [6]).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica estable que comprende un constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple, que se une a un antígeno de superficie de una célula diana mediante un primer dominio de unión y al antígeno de superficie CD3 de células T mediante un segundo dominio de unión; una β -ciclodextrina; y un buffer (Pág. 3, párr. [7]).

3. De la solicitud de patente

3.1. Título



Oficio N° 200254 de 24 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

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° NC2018/0008754 el 22 de agosto de 2018, tituló la invención como: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CONSTRUCTOS DE ANTICUERPO BIESPECÍFICOS”. 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: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO BIESPECÍFICO ANTI-CD33/CD3, β -DEXTRINA Y UN BUFFER”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 1 y 12 no son concisas porque mencionan un anticuerpo biespecífico y lo caracterizan por los antígenos a los que se unen y de esta manera puede incluir un sinnúmero de anticuerpos que no presentarían sustento en la descripción. Se sugiere caracterizar el anticuerpo por la secuencia de aminoácidos correspondientes.

La reivindicación 1 no es clara porque menciona la expresión “la composición es estable” en la parte caracterizadora y la estabilidad es relativa a las condiciones establecidas para determinarla. Se sugiere eliminar dicha expresión de la reivindicación.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de enero 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	Aigner <i>et al.</i> Leukemia	“T lymphocytes can be effectively recruited for <i>ex vivo</i> and <i>in vivo</i> lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct”	26 de noviembre de 2012
D2	WO2015036583	“Combination of epigenetic factors and bispecific compounds targeting CD33 and CD3 in the treatment of myeloid leukemia”	19 de marzo de 2015

El documento D1¹ divulga una composición que comprende un anticuerpo biespecífico anti CD33/CD3 que induce la lisis de blastos de leucemia mieloide aguda (Resumen).

El documento D2² divulga una composición que comprende un compuesto biespecífico contra CD33 y CD3 (Resumen).

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

¹Aigner, M., Feulner, J., Schaffer, S. *et al.* T lymphocytes can be effectively recruited for *ex vivo* and *in vivo* lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct. *Leukemia* **27**, 1107–1115 (2013). Recuperado de <https://www.nature.com/articles/leu2012341>.

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=pn%3DWO2015036583A2>

Oficio N° 200254 de 24 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende un constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple, que se une a un antígeno de superficie de una célula diana mediante un primer dominio de unión y al antígeno de superficie de Células T CD3 mediante un segundo dominio de unión, una β-ciclodextrina y un buffer, en donde la composición es estable” (Radicado N° NC2018/0008795 del 23 de agosto de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende un constructo de anticuerpo biespecífico de cadena simple, que se une a un antígeno de superficie de una célula diana mediante un primer dominio de unión y al antígeno de superficie de Células T CD3 mediante un segundo dominio de unión	Una composición que comprende Un anticuerpo AMG330 biespecífico que comprende una región unión específica a CD33 y una región de unión específica a CD3 (Pág. 1108, Col izquierda BiTE Ab constructs, figura suplementaria).	Una composición de comprende Un anticuerpo AMG330 biespecífico dirigido a CD33/CD3 y un modulador epigenético (Reiv. 1 y 2)
Una β-ciclodextrina	No menciona	β-ciclodextrina (Pág. 51)
Y un buffer	No menciona	Buffer (Pág. 51)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición de un anticuerpo AMG330 biespecífico que comprende una región de unión específica a CD33 y una región unión específica a CD3 (Pág. 1108, Col. Izquierda, sección BiTE Ab constructs, figura suplementaria 1). El documento D1 también divulga un intervalo de concentración de AMG330 de 1 pg/ml a 10 ng/ml, teniendo un máximo de lisis (Pág. 1109, sección de resultados primer párrafo).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la invención comprende una β-ciclodextrina y un buffer.

El efecto que se logra al incluir β-ciclodextrina es mayor estabilidad del anticuerpo. En cuanto al buffer, no se evidencia un efecto técnico y su función es regular el pH.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de aumentar la estabilidad del anticuerpo?

Sin embargo, el incluir β-ciclodextrina, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a una composición que comprende un anticuerpo biespecífico AMG330 con dominios dirigidos a CD33 y CD3 de secuencia SEQ ID NO: 227, y un modulador epigenético (Reiv. 1, 2 y 10). Dicha secuencia SEQ ID NO: 227 presenta un 100 % de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 100 de la solicitud (ver alineamientos). Las composiciones comprenden además materiales de formulación que modifican el pH y la estabilidad tales como buffers y β-ciclodextrina o hidroxipropil- β-ciclodextrina (Pág. 51, líneas 16 a 25).

Oficio N° 200254 de 24 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

solicitud-100	1	qvqlvqsgaevkkpgesvkvscasgytftnygmnnvqapggglewmgw	50
D2-227	1	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCASGYFTNYGMNNVQAPGGGLEWMGW	50
solicitud-100	51	intytgeptyadkfgrvtmttdtststaymeirnlsgddtavyyicarws	100
D2-227	51	INTYTGEPTYADKFQGRVTMTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWS	100
solicitud-100	101	wsdgyyvyfydywgqgtsvtvssggsgsgsgsgsgsgsgdivmtqapdsltv	150
D2-227	101	WSDGYFYFYDYWGQGTSVTVSSGGSGSGSGSGSGSGDIVMTQSPDSLTV	150
solicitud-100	151	slgerttinckssqsvldsstnknslawyqgkpgppklllswastresg	200
D2-227	151	SLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNSLAWYQKPGPPKLLLSWASTRESG	200
solicitud-100	201	ipdrfsgsgsgtdftltidsqpedsatyycqgsahfpitfggtrleik	250
D2-227	201	IPDRFSGSGSGTDFTLTIDSPQEDSATYYCQGSAHFPITFGQTRLEIK	250
solicitud-100	251	sggggsevglvesggglvqpggsklscaasgftfnkyamnvrqapgkg	300
D2-227	251	SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSKLSCAASGFTFNKYAMNVRQAPGKG	300
solicitud-100	301	lewvarirskynnyatyadsvkdrftisrddskntaylqmnlnktdta	350
D2-227	301	LEWVARIRSKYNNYATYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLNKTEDTA	350
solicitud-100	351	vyycvrhgnfgnsyisywaywgqgtlvvtvssggsgsgsgsgsgsgtqv	400
D2-227	351	VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGSGSGSGSGSGSGTQV	400
solicitud-100	401	tqepsltvspggtvtltcgsstgavtsnypnvwqkpgqaprgliggk	450
D2-227	401	TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQKPGQAPRGLIGGTK	450
solicitud-100	451	flapgtparfsgslggkaaltlsgvqpedeaeeycylwysnrwvfgggt	500
D2-227	451	FLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCYLWYSNRWVFGGTT	500
solicitud-100	501	kltvl	505
D2-227	501	KLTVL	505

Alineamiento pareado secuencias 100 de la solicitud y 227 del documento D2

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir β-ciclodextrina y buffer del documento D2 en la composición de anticuerpo biespecifico CD33/CD3 AMG330 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, es conocido por la persona versada en la materia que las ciclodextrinas ayudan a la estabilización de proteínas y evitan su agregación mediante el mecanismo de formación de complejos³. Por lo anterior, el uso de ciclodextrinas y sus derivados es bien conocido por la persona versada al momento de realizar formulaciones estables que contienen proteínas.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición 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	Aigner <i>et al.</i>	1 a 16	Nivel inventivo
D2	WO2015036583	1 a 16	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

3 Serno, T., Geidobler, R., & Winter, G. (2011). Protein stabilization by cyclodextrins in the liquid and dried state. *Advanced drug delivery reviews*, 63(13), 1086-1106.

Oficio N° **200254** de **24 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

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° 200254 de 24 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008754

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0008754		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/EP2017/051486		25 de enero de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
25/01/2016				X					
Solicitante									
AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH, AMGEN INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25	-		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-16
Palabras clave utilizadas	Bispecific, CD33, CD3 acute myeloid leukemia, AMG330 lysis
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, A61K 39/395, A61K 47/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES					
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	Aigner <i>et al.</i>	26/11/2012	1-16	Pág. 1108	Y
	WO2015036583	19/03/2015	1-16	Reiv. 1 y 2, pág. 51	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Aigner, M., Feulner, J., Schaffer, S., Kischel, R., Kufer, P., Schneider, K., ... & Mackensen, A. (2013). T lymphocytes can be effectively recruited for ex vivo and in vivo lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct. <i>Leukemia</i> , 27(5), 1107-1115			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 31/03/2020					
Examinador: EDWARD SUESCA QUINTERO					