

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

Señor(a)
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“CONJUGADOS DE ANTICUERPO Y FÁRMACO BASADOS EN ERIBULINA Y MÉTODOS PARA SU USO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/020529

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de marzo de 2017.

PRIORIDAD: US 62/302,562 del 02 de marzo 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 28 de febrero de 2019, bajo el número NC2019/0001959, 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 65 del radicado N° NC2019/0001959 del 28 de febrero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar nuevos conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC) que se unen a antígenos diana de oncología.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC) que se unen a antígenos diana de oncología tales como el receptor de folato alfa y/o proporcionan actividad del fármaco anti-tubulina.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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° NC2018/0008667 el 16 de agosto de 2018, tituló la invención como: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO Y FÁRMACO BASADOS EN ERIBULINA Y MÉTODOS PARA SU USO”. A pesar de que éste título se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, el título contiene



Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

expresiones no permitidas por esta oficina como los “*métodos de uso*” por lo cual se sugiere el título siguiente: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO Y FÁRMACO BASADOS EN ERIBULINA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, porque reclama un conjugado de anticuerpo-fármaco caracterizado por un anticuerpo (Ab) y un enlazador escindible (L), para los cuales no se define sus propiedades estructurales como las SEQ ID Nos de los CDR, ni el nombre IUPAC del enlazador. Se recomienda caracterizar el anticuerpo por sus SEQ ID Nos y especificar los componentes del enlazador escindible.
- Las reivindicaciones 4 a 7 no son claras, porque caracterizan el enlazador L en función de la enzima que lo puede escindir (o separar), Sin embargo, esta afirmación corresponde a una característica funcional, la cual no permite definir la estructura del conjugado. Se recomienda caracterizar el conjugado mediante características estructurales.
- Las reivindicaciones 13 y 54 no son claras, porque utilizan los términos “*al menos*” y “*aproximadamente*” precediendo características del conjugado de anticuerpo. Se sugiere eliminar estos términos los cuales son imprecisos y no permiten identificar el alcance de la solicitud.
- Las reivindicaciones 32 y 33 no son claras, porque caracterizan el anticuerpo-fármaco por resultados a alcanzar y no por propiedades estructurales de sus componentes. Se recomienda eliminar estas reivindicaciones o reemplazarlas por propiedades estructurales.
- La reivindicación 59 no es clara, porque reclama una composición que comprende L-D, la cual se encuentra redactada como una reivindicación independiente, sin embargo, los componentes reclamados no se describen correctamente. Por esta razón, se sugiere redactarla como una reivindicación dependiente.
- Las reivindicaciones 40 a 42, 49 a 51 y 64 a 65 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-receptor de folato alfa caracterizado por los CDRs SEQ ID NOs: 2-4, 7-9, 13-15 y 16-18 y las regiones variables de SEQ ID NOs: 23 y 24. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 43 a 45 y 52 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) caracterizado por los CDRs SEQ ID NOs: 71 a 76 y 191-196 y las regiones variables de SEQ ID NOs: 27 y 28. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 46 a 48 y 53 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-antimesotelina caracterizado por los CDRs SEQ ID NOs: 65 a 70 y 185-190 y las regiones variables de SEQ ID NOs: 25 y 26. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 64 no es clara, porque reclaman un “*p promedio se determina mediante cromatografía de interacción hidrofóbica-cromatografía líquida de alto rendimiento (HIC-HPLC)*”, esta frase no se considera como una característica estructural del conjugado sino un aspecto metodológico propio de la invención y por esta razón se sugiere eliminar esta frase de la reivindicación.



Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un conjugado de anticuerpo, un enlazante y un fármaco citotóxico se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2013/130093 (Pág. 29, Ins. 1-25, pág. 21, Ins. 37-45).

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

Grupo inventivo 1: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-receptor de folato alfa (reivindicaciones 1 a 39 y 54 a 63 (parcialmente), 40 a 42, 49 a 51 y 64, 65 (totalmente)).

Grupo inventivo 2: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). (reivindicaciones 1 a 39 y 54 a 63 (parcialmente), 43 a 45 y 52 (totalmente)).

Grupo inventivo 3: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-mesotelina (reivindicaciones 1 a 39 y 54 a 63 (parcialmente), 46 a 48 y 53 (totalmente)).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de marzo 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	WO2013/130093	“Biomarkers for treatment with anti-tubulin chemotherapeutic compounds”	06 de septiembre de 2013
D2	US2016/0015827	“Anti-folate receptor alpha (FRA) antibody-drug conjugates and methods of using thereof”	21 de enero de 2016

Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

El documento D1¹ divulga conjugados fármaco anticuerpo de fórmula general Ab-(L-D)_p, con actividad anticancerígena, en donde el anticuerpo Ab se encuentra unido mediante un enlace covalente al enlazador L (Pág. 29, Ins. 1-25) y el agente quimioterapéutico anti-tubulina D puede ser eribulina (Pág. 21, Ins. 37-45).

El documento D2² divulga compuestos que comprenden un fármaco, un anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA) y un enlazador que contiene un unidad acil, un espaciador que provee distancia entre el fármaco y el anticuerpo anti-FRA, un enlazador péptidico que se puede cortar bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmolutivos y un segundo espaciador auto-inmolutivos (Pág. 1, párrs. [0008-0011]). Además, divulga las secuencias variables SEQ ID NOs. 8 y 9 del anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA) (Pág. 10, párr. [0057], pág. 24).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I): (...)*” (Radicado N° NC2019/0001959 del 28 de febrero de 2019).

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

Características esenciales	D1
Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):	Un conjugado de anticuerpo- fármaco de fórmula (I) (Pág. 29, Ins. 1-5)
Ab- (L-D) _p (I) En donde Ab es un anticuerpo de internalización o fragmento de unión al antígeno de internalización de este que se dirige a una célula tumoral;	Ab-(L-D) _p En donde Ab es un anticuerpo drigido hacia un receptor celular y antígenos asociados a tumor (Pág. 29, lins19-21);
D es eribulina;	D es un fármaco anti-tubulina como eribulina (Pág. 29, lin. 3, pág. 21, Ins. 37-45);
L es un enlazador escindible que une covalentemente Ab con D; p es un entero entre 1 y 8.	L es un enlazador que une Ab a D (Pág. 29, Ins. 2-3); p es 1, 2, 3 o 4 (Pág. 49, Ins. 9-10)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el enlazador tiene un sitio reactivo el cual contiene un grupo electrofílico que es reactivo a la cisteína presente en el anticuerpo, los cuales corresponden a grupos maleimida y haloacetamida (Pág. 44, Ins. 1-5), el grupo reactivo del agente enlazador o el intermediario del fármado enlazador contienen el grupo funcional reactivo tiol, los ejemplos incluyen esteres de succinimida (Pág. 44, Ins. 10-15), el enlazador puede comprender residuos de aminoácidos que unen el anticuerpo y el fármaco, los residuos de aminoácidos pueden formar dipeptidos, tripeptidos, tetrapetidos, los cuales incluyen aminoácidos naturales y no naturales como por ejemplo citrulina (Pág. 44, Ins. 24-29), las unidades de residuos de aminoácidos pueden ser diseñadas y optimizadas para un rompimiento enzimático, la unidad valina-citrulina puede ser catalizada por catepsina B, C y D (Pág. 44, Ins. 30-32, pág. 45, Ins. 1-2), las unidades de los enlazadores pueden ser del tipo auto-inmolutivos y contener para-

¹<https://patents.google.com/patent/WO2013130093A1/en?q=WO2013%2f130093+>.

²<https://patents.google.com/patent/US20160015827?q=us2016%2f0015827>.

Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

aminobencilocarbamoilo (pAB), otros ejemplos incluyen orto o para aminobencilacetoilo (Pág. 45, Ins. 3-4, 10-11). Este documento indica las fórmulas de diferentes enlazadores val-cit, MC-val-cit, MC-val-cit-pAB (Pág. 46, Ins. 1-5) y otras fórmulas que contienen un enlace con un átomo de azufre enlazado al anticuerpo (Pág. 46, Ins. 5-10,pág. 47, Ins. 1-5), el enlazador puede ser sustituido con grupos que modulan la solubilidad o reactividad como el grupo sulfonato (SO_3^-) (Pág. 47, Ins. 20-25), el conjugado fármaco enlazador incluye algunos agentes bis-maleimida como BM(PEG)_2 y BM(PEG)_3 (Pág. 48, Ins. 3-8), una composición farmacéuticamente aceptable que contenga el agente quimioterapéutico anti-tubulina (Pág. 60, Ins. 19-23) y un método para monitorear un paciente con un desorden hiperproliferativo el cual comprende proporcionar una muestra biológica del paciente y ponerla en contacto con el conjugado de anticuerpo-fármaco (Págs. 80 y 81, reivs. 4 y 5).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 39, 54 a 63 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 40 consiste en: *“El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 39, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-receptor de folato alfa.”* (Radicado N° NC2019/0001959 del 28 de febrero de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 39	Un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula (I) (Pág. 29, Ins. 1-45)	Un compuesto que comprenden un fármaco, un anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA) y un enlazador (Pág. 1, párrs. [0008-0011]).
en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-receptor de folato alfa.	En donde el anticuerpo es un antígeno asociado a tumor (Pág. 30-38)	En donde el anticuerpo es anti-receptor de folato alfa (FRA) (Pág. 1, párrs. [0008-0011]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 40 porque divulga conjugados fármaco anticuerpo de fórmula general Ab-(L-D)_p , con actividad anticancerígena, en donde el anticuerpo Ab se encuentra unido mediante un enlace covalente al enlazador L (Pág. 29, Ins. 1-25) y el agente quimioterapéutico anti-tubulina D puede ser eribulina (Pág. 21, Ins. 37-45), para utilizar en el tratamiento a pacientes con desordenes proliferativos (Pág. 3, Ins. 2-13). Este documento también divulga la preparación de conjugados fármaco-anticuerpo (Págs. 75-77).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 40 y el conjugado de anticuerpo-fármaco divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo es un anticuerpo anti-receptor de folato alfa.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir un anticuerpo anti-receptor de folato alfa, porque las reivindicaciones 1 a 39 describen un sin número de enlazadores para el conjugado fármaco-anticuerpo, para los cuales no se observa su efecto técnico en la descripción.

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



Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

Sin embargo, el incluir un anticuerpo anti-receptor de folato alfa para obtener el conjugado fármaco-anticuerpo, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos que comprenden un fármaco, un anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA) y un enlazador que contiene un unidad acil, un espaciador que provee distancia entre el fármaco y el anticuerpo anti-FRA, un enlazador péptidico que se puede cortar bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmolutivos y un segundo espaciador auto-inmolutivos (Pág. 1, párrs. [0008-0011]), en donde las secuencias variables son las SEQ ID NOs. 8 y 9 (Pág. 10, párr. [0057], pág. 24).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un anticuerpo anti-receptor de folato alfa del documento D2 en el conjugado de anticuerpo-fármaco del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 40. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona las secuencias variables del anticuerpo anti-receptor de folato alfa SEQ ID NOs: 8 y 9 las cuales tienen un 100% de identidad (Ver Figura 1) (Pág. 10, párr. [0057], pág. 24).

Figura 1. Alineamiento de las SEQ ID NOs: 23 y 24 de solicitud y las SEQ ID NOs: 8 y 9, utilizando Clustal Omega.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2017151979A1_23      EVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCSASGFTFSQYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYY      60
US20160015827A1_8      EVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCSASGFTFSQYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYY      60
*****

WO2017151979A1_23      ADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPED      90
US20160015827A1_8      ADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPED      90
*****

#
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: WO2017151979A1_23    100.00  100.00
2: US20160015827A1_8    100.00  100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2017151979A1_24      DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPKAPKPKWIYGTSNLSAGVP      60
US20160015827A1_9      DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPKAPKPKWIYGTSNLSAGVP      60
*****

WO2017151979A1_24      SRFSGSGSGTDYTFITISLQPEDATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK      110
US20160015827A1_9      SRFSGSGSGTDYTFITISLQPEDATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK      110
*****

#
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: WO2017151979A1_24    100.00  100.00
2: US20160015827A1_9    100.00  100.00
```

Las reivindicaciones dependientes 41 a 42 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 40, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

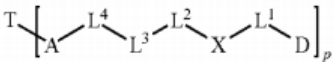
Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

La reivindicación 49 consiste en: “Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I): (...)” (Radicado N° NC2019/0001959 del 28 de febrero de 2019).

La reivindicación 64 consiste en: “Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I): (...)” (Radicado N° NC2019/0001959 del 28 de febrero de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I): Ab-(L-D) _p (I) en donde	Un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula (I) (Pág. 29, Ins. 1-45) Ab-(L-D) _p en donde	Un compuesto que comprenden un fármaco, un anticuerpo y un enlazador (Pág. 81, reiv.3]). 
(i) Ab es un anticuerpo anti-receptor de folato alfa de internalización o fragmento de unión al antígeno de internalización de este que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:2 (HCDR1), ID DE SEC. NO.:3 (HCDR2) y ID DE SEC. NO.:4 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:7 (LCDR1), ID DE SEC. NO.:8 (LCDR2) y ID DE SEC. NO.:9 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración de Kabat; o tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:13 (HCDR1), ID DE SEC. NO.:14 (HCDR2) y ID DE SEC. NO.:15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:16 (LCDR1), ID DE SEC. NO.:17 (LCDR2) y ID DE SEC. NO.:18 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración IMGT;	Ab es un anticuerpo drigido hacia un receptor celular y antígenos asociados a tumor (Pág. 29, lins19-21);	D es un anticuerpo que se une específicamente al receptor de folato alfa (FRA) (Pág. 81, reiv.3]), donde las secuencias variables se encuentran contenidas en la SEQ ID NOs: 8 y 9 (Pág. 10, párr. [0057], pág. 24).
(ii) D es eribulina;	D es un fármaco anti-tubulina como eribulina (Pág. 29, lin. 3, pág. 21, Ins. 37-45);	D es un fármaco (Pág. 81, reivs.3]).
(iii) L es un enlazador escindible que comprende Mal-(PEG)2-Val-Cit-pAB; y	L es un enlazador que une Ab a D que comprende MC-val-cit-	X es una unidad acil, , L ³ es un enlazador péptidico que se puede cortar bajo condiciones

Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

	pAB (Pág. 29, Ins. 2-3, pág. 45, Ins. 27-28);	adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmulativos y L ¹ y L ² es un segundo espaciador auto-inmulativos (Pág. 81, reiv. 3).
(iv) p es un entero entre 1 y 8. o (iv) p es la cantidad promedio de restos -L-D por Ab, en donde el p promedio de los conjugados de anticuerpo-fármaco en la composición es de entre aproximadamente 3,6 y aproximadamente 4,4;	y p es 1, 2, 3 o 4 (Pág. 49, Ins. 9-10)	P se encuentra entre 1 y 20 Pág. 81, reiv. 3).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 49 o 64 porque divulga conjugados fármaco anticuerpo de fórmula general Ab-(L-D)_p, con actividad anticancerígena, en donde el anticuerpo Ab se encuentra unido mediante un enlace covalente al enlazador L (Pág. 29, Ins. 1-25) y el agente quimioterapéutico anti-tubulina D puede ser eribulina (Pág. 21, Ins. 37-45), para utilizar en el tratamiento a pacientes con desordenes proliferativos (Pág. 3, Ins. 2-13). Este documento también divulga la preparación de conjugados fármaco-anticuerpo (Págs. 75-77).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 49 y 64 y el conjugado de anticuerpo-fármaco divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo es un anticuerpo anti-receptor de folato alfa.

El efecto técnico que se logra al incluir el anticuerpo anti-receptor de folato alfa es la erradicación completa del tumor mediante una dosis única de 5mg/kg (Pág. 165, párr. [00313]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado de anticuerpo-fármaco conocido en el documento D1 con el fin de erradicar completamente el tumor mediante una dosis única de 5mg/kg?

Sin embargo, el incluir un anticuerpo anti-receptor de folato alfa para erradicar completamente el tumor mediante una dosis única de 5mg/kg, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos que comprenden un fármaco, un anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA) y un enlazador que contiene un unidad acil, un espaciador que provee distancia entre el fármaco y el anticuerpo anti-FRA, un enlazador péptidico que se puede cortar bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmulativos y un segundo espaciador auto-inmulativos (Pág. 1, párrs. [0008-0011]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un anticuerpo anti-receptor de folato alfa del documento D2 en el conjugado de anticuerpo-fármaco del documento D1, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 49 y 64. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento menciona las secuencias variables del anticuerpo anti-receptor de folato alfa SEQ ID NOs: 8 y 9 las cuales tienen un 100% de identidad (Ver Figura 1).



Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

Figura 1. Alineamiento de las SEQ ID NOs: 23 y 24 de solicitud y las SEQ ID NOs: 8 y 9, utilizando Clustal Omega.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2017151979A1_23      EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTTY      60
US20160015827A1_8      EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTTY      60
*****

WO2017151979A1_23      ADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPED      90
US20160015827A1_8      ADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPED      90
*****

#
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: WO2017151979A1_23 100.00 100.00
2: US20160015827A1_8 100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2017151979A1_24      DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKRWIYGTSLASGVP      60
US20160015827A1_9      DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKRWIYGTSLASGVP      60
*****

WO2017151979A1_24      SRFSGSGSGTDYFTFTISSLPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK      110
US20160015827A1_9      SRFSGSGSGTDYFTFTISSLPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK      110
*****

#
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: WO2017151979A1_24 100.00 100.00
2: US20160015827A1_9 100.00 100.00
```

Las reivindicaciones dependientes 50 a 51 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 49, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

y

La reivindicación dependiente 65 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 64, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

7. 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	WO2013/130093	1 a 39, 54 a 63	Novedad
		40 a 48, 49 a 53 y 64-65	Nivel inventivo
D2	US2016/0015827	40 a 42, 49 a 51 y 64-65	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.

Oficio N° **200539** de **29 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

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° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0008667		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/020529		02/03/2017							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad			Presentación		
02/03/2016				X					
Solicitante									
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.									
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 a 65
Palabras clave utilizadas	Conjugate, antibody, drug, eribulin, cleavable linker, HER2, trastuzumab, mesotelin Conjugado, anticuerpo, fármaco, eribulina, enlazador escindible, HER2, tratuzumab, mesotelina
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 47/48

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)
Patbase	US2014/0294851	02/10/2014	-	-	A
	WO2013/130093	06/09/2013	1-39, 54 a 63 40 a 48, 49 a 53 y 64-65	(Pág. 44, Ins. 1-5), (Pág. 44, Ins. 10-15), (Pág. 44, Ins. 24-29), (Pág. 44, Ins. 30-32, pág. 45, Ins. 1-2), (Pág. 45, Ins. 3-4, 10-11), (Pág. 46, Ins. 1-5), (Pág. 46, Ins. 5-10, pág. 47, Ins. 1-5), (Pág. 47, Ins. 20-25), (Pág. 48, Ins. 3-8) (Pág. 60, Ins. 19-23), (Pág. 29, Ins. 1-5 y 19-21, pág. 21, Ins. 37-45), (Pág. 49, Ins. 9-10), (Págs. 80 y 81, reivs. 4 y 5).	X Y
Lens	US2009/0274697	04/11/2009	-	-	A
	US2012/0207771	03/11/2011	-	-	A
	US2016/0015827	18/06/2015	40 a 42, 49 a 51 y 64-65	(Pág. 1, párrs. [0008-0011]), (Pág. 10, párr. [0057], pág. 24), (Pág. 81, reiv.3])	Y
	US2006/0204506	08/03/2006	-	-	A
	US2015/0259435	26/09/2015	-	-	A
	US2014/0072582	19/08/2013	-	-	A
STNext	Weber T. Et al., <i>J Immunol Res</i>	28/10/2015	-	-	A
	AU2013/203542	02/05/2013	-	-	A
	US2014/0170063	19/06/2014	-	-	A
	WO2013/130093	06/09/2013	-	-	A
Espacenet	WO2014/089335	12/09/2014	-	-	A
	Diamantis N y Banerji U. <i>BJC</i>	07/01/2016	-	-	A
Googlepatent	WO2014/19785	11/12/2014	-	-	A
	EP2357006	16/09/2015	-	-	A
	WO2011/157741	08/03/2011	-	-	A

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	Weber T. Et al. (2015). A Humanized Anti-CD22-Onconase Antibody-Drug Conjugate Mediates Highly Potent Destruction of Targeted Tumor Cells. <i>J Immunol Res</i> . Vol. 2015. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605343 .
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Diamantis N y Banerji U. (2016). Antibody-drug conjugates—An emerging class of cancer treatment. <i>BJC</i> . 1-6. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/289534808_Antibody-drug_conjugates-An_emerging_class_of_cancer_treatment
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.	“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 a la de presentación internacional.	



Oficio N° 200539 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

“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.	“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: (31/03/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	