

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

Señor(a)
CELGENE CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS CON INMUNOGENICIDAD BAJA Y USOS DE ESTOS REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/040653

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de julio de 2017.

PRIORIDAD: US 62/359,150 6 de julio 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. 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 22 del radicado N° NC2019/0001112 del 5 de febrero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar anticuerpos que exhiban de manera ventajosa baja inmunogenicidad e, idealmente, características adicionales deseables para la fabricación, almacenamiento y formulación de anticuerpos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VH FR1-VH CDR1-VH FR2-VH CDR2-VH FR3-VH CDR3-VH FR4, donde VH FR1, VH FR2, VH FR3 y VH FR4 comprenden la secuencia de aminoácidos de $X_{H1}X_{H2}X_{H3}QLVQSGX_{H4}EVKKX_{H5}GX_{H6}X_{H7}VKX_{H8}SCKX_{H9}S$ (SEQ ID NO: 1); $WVX_{H10}QAX_{H11}GX_{H12}X_{H13}LEWX_{H14}G$ (SEQ ID NO: 2); $YAX_{H15}KX_{H16}QX_{H17}RVTX_{H18}TX_{H19}X_{H20}X_{H21}SX_{H22}X_{H23}TX_{H24}YMELX_{H25}X_{H26}LRAX_{H27}DTAX_{H28}YYC$ (SEQ ID NO: 3); y $WGX_{H29}GTX_{H30}VTVSS$ (SEQ ID NO: 4), respectivamente, donde X_{H1} es M o ningún aminoácido, X_{H2} es Q o E, X_{H3} es V o M, X_{H4} es A o P, X_{H5} es P o T, X_{H6} es A, S, o T, X_{H7} es S o T, X_{H8} es V o I, X_{H9} es A o V, X_{H10} es R o Q, X_{H11} es P, R, o T, X_{H12} es Q o K, X_{H13} es G, R, o A, X_{H14} es M o I, X_{H15} es Q o E, X_{H16} es F o L, X_{H17} es G, D, o E, X_{H18} es M o I, X_{H19} es R, T, E o A, X_{H20} es D o N, X_{H21} es T, R, M, E, o K, X_{H22} es I, A T, o M, X_{H23} es S o D, X_{H24} es A o V, X_{H25} es S o R, X_{H26} es S o R, X_{H27} es D o E, X_{H28} es V o M, X_{H29} es Q o R, y X_{H30} es L, M o T; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende cuatro regiones marco de VL (VL FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VL (VL CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VL FR1-VL CDR1-VL FR2-VL CDR2-VL FR3-VL CDR3-VL FR4, donde VL FR1, VL FR2, VL FR3 y VL FR4 comprenden la secuencia de aminoácidos de



Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

NIQMTQSPSX_{L1}X_{L2}SASVGDRVITC (SEQ ID NO: 8); WX_{L3}QQKPGKX_{L4}PKHLIY (SEQ ID NO: 9); GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 10); y FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 11), respectivamente.

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

El objeto de la reivindicación 20 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hace referencia a un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita que comprende administrarle al sujeto el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o la composición farmacéutica de la reivindicación 17.

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° NC2019/0001112 el 5 de febrero de 2019, tituló la invención como: “ANTICUERPOS CON INMUNOGENICIDAD BAJA Y USOS DE ESTOS REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS”. 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 QUE COMPRENDEN MODIFICACIONES EN LAS REGIONES MARCO CON BAJA INMUNOGENICIDAD”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 3 y 7 no son claras porque no definen un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID NO) que caracterizan las cuatro regiones marco (VHFR1 - VHFR2 - VHFR3 - VHFR4) comprendidas en la región variable de cadena pesada (VH) y las cuatro regiones marco (VLFR1 - VLFR2 - VLFR3 - VLFR4) comprendidas en la región variable de cadena ligera (VL). En este punto, vale decir, que la memoria descriptiva (Radicado N° NC2019/0001112 el 5 de febrero de 2019) únicamente evidencia un desarrollo concreto y explícito de anticuerpos monoclonales típicos o fragmentos funcionales 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 que comprenden cuatro regiones marco VLFR1 - VLFR2 - VLFR3 - VLFR4 y cuatro regiones marco VHFR1 - VHFR2 - VHFR3 - VHFR4 respectivamente. Se le recuerda al solicitante, que no es correcta la definición parcial de un anticuerpo, es decir solo en términos de una VH o una VL; o a partir de los tres CDRs de la VH o de los tres CDRs de la VL; o a partir de las cuatro FR de la VH o las cuatro FR de la VL. Además, se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales de los anticuerpos reclamados, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.



Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

- La reivindicación 11 no es clara porque define un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD47, en términos de que este comprende únicamente la región determinante de complementariedad CDR2 – VL caracterizada por la SEQ ID NO: 65. En este punto, vale decir, que la memoria descriptiva (Radicado N° NC2019/0001112 el 5 de febrero de 2019) únicamente evidencia 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 uno de los tres CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) o de uno de los tres CDRs de la región 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 distinguir 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 la estructura aminoácida de la VL y de la VH; o mencionando la estructura aminoácida de los 6 CDR's comprendidos en la VL y la VH. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 1, 3, 7 y 11 no son concisas porque reclaman un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este o un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD47, 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.
- La reivindicación 17 no es clara porque define una composición en términos de que esta comprende “(...) una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo (...)”, lo cual hace alusión a un método de tratamiento que corresponde a materia exceptuada de patentabilidad según lo estipulado en el Art. 20 lit (d) D 486. Se le sugiere al solicitante eliminar dicha referencia y definir la composición exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas propias de dicha composición.
- Las reivindicaciones 1, 2, 4, 6 a 9 no son claras porque el término “al menos”, es impreciso. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

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

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 7 - Radicado N° NC2019/0001112 el 5 de febrero de 2019), no presenta un desarrollo concreto ni explícito de todos los posibles anticuerpos o fragmentos funcionales de



Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

unión al antígeno de estos resultantes de las múltiples sustituciones de aminoácidos realizadas en las cuatro regiones marco (VHFR1 - VHFR2 - VHFR3 - VHFR4) comprendidas en la región variable de cadena pesada (VH) y en las cuatro regiones marco (VLFR1 - VLFR2 - VLFR3 - VLFR4) comprendidas en la región variable de cadena ligera (VL) reclamadas en las reivindicaciones 1 a 7. En este punto, vale decir, que la memoria descriptiva únicamente demuestra el diseño de variantes, por modificación genética, del anticuerpo anti-CD47 descrito en la solicitud WO 2013/119714 en el cual, se introdujeron sustituciones de aminoácidos en las regiones marco (FRs) de la región variable de cadena ligera (VL) y en la región variable la cadena pesada (VH) y en las CDRs de la cadena ligera. En este sentido, puntualmente se desarrollaron las variantes de anticuerpo que comprenden modificaciones en las FR de la VH y la VL descritas en la tabla 5, y las variantes de anticuerpo que comprenden modificaciones en las FR de la VH y la VL y en la CDR2-VL descritas en la tabla 6, las cuales evidenciaron potencial de inmunogenicidad menor que el anticuerpo parental en seres humanos. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

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 anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este con baja inmunogenicidad que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VH FR1-VH CDR1-VH FR2-VH CDR2-VH FR3-VH CDR3-VH FR4; y cuatro regiones marco de VL (VL FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VL (VL CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VL FR1-VL CDR1-VL FR2-VL CDR2-VL FR3-VL CDR3-VL FR4, donde VL FR1, VL FR2, VL FR3 y VL FR4, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos US20090285813 y US20100216975.

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

Grupo inventivo 1 (reivindicaciones 1, 2, 5 a 10 parcialmente, 13 a 19 parcialmente, 21 y 22 parcialmente). Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una VH caracterizada por cuatro FR de VH (FR 1-4) y tres CDRs de VH (CDR1-3). Comprende las secuencias de aminoácidos:

- ✓ **FR1** - $X_{H1}QX_{H3}QLVQSGAEVKKX_{H5}GX_{H6}SVKVSCKAS$ (SEQ ID NO: 5).
- ✓ **FR2** - $WVRQAPGX_{H12}X_{H13}LEWMG$ (SEQ ID NO: 6).
- ✓ **FR3** - $YAKQX_{H16}QX_{H17}RVTX_{H18}TX_{H19}DX_{H21}SX_{H22}STAYMELX_{H25}SLRX_{H31}X_{H27}DTX_{H28}YYC$ (SEQ ID NO: 7).
- ✓ **FR4** - $WGX_{H29}GTX_{H30}VTVSS$ (SEQ ID NO: 4).

Donde X_{H1} es M o ningún aminoácido, X_{H3} es V o M, X_{H5} es P o T, X_{H6} es A, S, o T, X_{H12} es Q o K, X_{H13} es G, R, o A, X_{H16} es F o L, X_{H17} es G, D, o E, X_{H18} es M o I, X_{H19} es R, T, E o A, X_{H21} es T, R, M, E, o K, X_{H22} es I, A T, o M, X_{H25} es S o R, X_{H31} es S o A, X_{H27} es D o E, y X_{H28} es V o M, X_{H29} es Q o R, y X_{H30} es L, M o T, Y donde se cumple al menos una de las siguientes: X_{H12} es K, X_{H13} es G, X_{H31} es A, y X_{H30} es L.



Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

y que comprende una VL caracterizada por cuatro FR de VL (FR 1-4) y tres CDRs de VL (CDR1-3). Comprende las secuencias de aminoácidos:

- ✓ **FR1** - NIQMTQSPSX_{L1}X_{L2}SASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 8);
- ✓ **FR2** - WX_{L3}QQKPGKX_{L4}PKHLIY (SEQ ID NO: 9);
- ✓ **FR3** - GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 10); y
- ✓ **FR4** - FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 11), respectivamente,

Donde X_{L1} es A o S, X_{L2} es M o L, X_{L3} es F o Y, y X_{L4} es V o A, y se cumple al menos una de las siguientes X_{L1} es S, X_{L2} es L, X_{L3} es Y, y X_{L4} es A.

Grupo inventivo 2: (reivindicaciones 3 a 10 parcialmente, 13 a 19 parcialmente, 21 y 22 parcialmente). Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una VH caracterizada por cuatro FR de VH (FR 1-4) y tres CDRs de VH (CDR1-3). Comprende las secuencias de aminoácidos:

- ✓ **FR1** - X_{H1}X_{H2}X_{H3}QLVQSGX_{H4}EVKKX_{H5}GX_{H6}X_{H7}VKX_{H8}SCKX_{H9}S (SEQ ID NO: 1).
- ✓ **FR2** - WVX_{H10}QAX_{H11}GX_{H12}X_{H13}LEWX_{H14}G (SEQ ID NO: 2).
- ✓ **FR3** YAX_{H15}KX_{H16}QX_{H17}RVTX_{H18}TX_{H19}X_{H20}X_{H21}SX_{H22}X_{H23}TX_{H24}YMELX_{H25}X_{H26}LRAX_{H27}DTAX_{H28}YYC (SEQ ID NO: 3).
- ✓ **FR4** - WGXX_{H29}GTX_{H30}VTVSS (SEQ ID NO: 4).

Donde X_{H1} es M o ningún aminoácido, X_{H2} es Q o E, X_{H3} es V o M, X_{H4} es A o P, X_{H5} es P o T, X_{H6} es A, S, o T, X_{H7} es S o T, X_{H8} es V o I, X_{H9} es A o V, X_{H10} es R o Q, X_{H11} es P, R, o T, X_{H12} es Q o K, X_{H13} es G, R, o A, X_{H14} es M o I, X_{H15} es Q o E, X_{H16} es F o L, X_{H17} es G, D, o E, X_{H18} es M o I, X_{H19} es R, T, E o A, X_{H20} es D o N, X_{H21} es T, R, M, E, o K, X_{H22} es I, A T, o M, X_{H23} es S o D, X_{H24} es A o V, X_{H25} es S o R, X_{H26} es S o R, X_{H27} es D o E, X_{H28} es V o M, X_{H29} es Q o R, y X_{H30} es L, M o T.

y que comprende una VL caracterizada por cuatro FR de VL (FR 1-4) y tres CDRs de VL (CDR1-3). Comprende las secuencias de aminoácidos:

- ✓ **FR1** - NIQMTQSPSX_{L1}X_{L2}SASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 8);
- ✓ **FR2** - WX_{L3}QQKPGKX_{L4}PKHLIY (SEQ ID NO: 9);
- ✓ **FR3** - GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC(SEQ ID NO: 10); y
- ✓ **FR4** - FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 11), respectivamente,

Donde X_{L1} es A o S, X_{L2} es M o L, X_{L3} es F o Y, y X_{L4} es V o A, y se cumple al menos una de las siguientes X_{L1} es S, X_{L2} es L, X_{L3} es Y, y X_{L4} es A.

Grupo inventivo 3: (reivindicaciones 11 y 12 - 13 a 19 parcialmente, 21 y 22 parcialmente). Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD47 que comprende una VL que comprende cuatro FR de VL (VL FR1-4) y tres CDRs de VL (VL CDR1-3), donde VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de RX_{C2}X_{C3}RFVD (SEQ ID NO: 65), donde X_{C2} es cualquier aminoácido con una cadena lateral polar o cargada, y X_{C3} es V, I, E, o S.

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.

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

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 6 de julio 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	US20090285813	“Antibodies and methods for making and using them”	19 de noviembre de 2009
D2	US20100216975	“Framework-Shuffling Of Antibodies”	26 de agosto de 2010
D3	WO2013/119714	“CD47 antibodies and methods of use thereof”	15 de agosto de 2013

El documento D1¹ divulga polipéptidos que comprenden, o que consisten en, regiones marco humanas de consenso, o “*Marcos Independientemente Consensados (ICFs)*”, ácidos nucleicos que los codifican, y bibliotecas y kits que comprenden estos ICF y/o anticuerpos de la invención (Resumen).

El documento D2² divulga métodos de reingeniería o remodelación de anticuerpos para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos, mientras se mantiene la inmunoespecificidad de los anticuerpos para un antígeno de interés (Resumen).

El documento D3³ divulga anticuerpos monoclonales que reconocen CD47 que no causan un nivel significativo de aglutinación de células, así como los métodos para generar y usar dichos anticuerpos como agentes terapéuticos (Resumen).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este, que comprende una VH que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4)*”

¹<https://patents.google.com/patent/US20090285813A1/en?q=US2009285813>

²<https://patents.google.com/patent/US20100216975A1/en?q=US20100216975>

³ <https://patents.google.com/patent/WO2013119714A1/en?q=WO+2013%2f119714>

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VH FR1-VH CDR1-VH FR2-VH CDR2-VH FR3-VH CDR3-VH FR4, donde VH FR1, VH FR2, VH FR3 y VH FR4 comprenden la secuencia de aminoácidos de $X_{H1}QX_{H3}QLVQSGAEVKKX_{H5}GX_{H6}SVKVSCKAS$ (SEQ ID NO: 5), $WVRQAPGX_{H12}X_{H13}LEWMG$ (SEQ ID NO: 6), $YAQKX_{H16}QX_{H17}RVTX_{H18}TX_{H19}DX_{H21}SX_{H22}STAYMELX_{H25}SLRX_{H31}X_{H27}DTAX_{H28}YYC$ (SEQ ID NO: 7) (...)” (Radicado N° NC2019/0001112 del 5 de febrero de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende.	Anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este (Pág. 2, Párr. [0040] - Pág. 4, Párr. [0104]).	Anticuerpo humanizado que comprende (Pág. 431, Reiv. 1 a 3).
Cuatro FR de VH (FR 1-4)	Región variable de cadena pesada recombinante que comprende cuatro FR de VH (Pág. 3, Párr. [0069] - Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1).	Una región variable de cadena pesada modificada que comprende cuatro regiones marco FR de VH (Pág. 431, Reiv. 1 a 3).
Tres CDRs de VH (CDR 1 – 3).	Tres CDRs de VH (CDR 1 – 3). (Pág. 3, Párr. [0070 - 0074] - Pág. 4, Párr. [0105]).	Una región variable de cadena pesada modificada que comprende Tres CDRs de VH (Pág. 431, Reiv. 1 a 3).
VH FR1 – SEQ ID NO: 5 donde X_{H1} es ningún aminoácido, X_{H3} es V, X_{H5} es P y X_{H6} es A.	Marco consensuado (ICF1). $QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS$ – SEQ ID NO: 7 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1).	Secuencias de la línea germinal de FR1 de la cadena pesada de acuerdo con Kabat (Pág. 23 y 24, Tabla 5).
VH FR2 – SEQ ID NO: 6 donde X_{H12} es Q y X_{H13} es G.	Marco consensuado (ICF2). $WVRQAPGQGLEWMG$ - SEQ ID NO: 10 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1).	Secuencias de la línea germinal de FR2 de la cadena pesada de acuerdo con Kabat (Pág. 25, Tabla 6).
VH FR3 – SEQ ID NO: 7 donde X_{H18} es I, X_{H19} es A, X_{H21} es K, X_{H22} es T, X_{H25} es S, X_{H31} es S, X_{H27} es E y X_{H28} es W.	Marco consensuado (ICF3). $RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAWYYCAR$ - SEQ ID NO: 20 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1).	Secuencias de la línea germinal de FR3 de la cadena pesada de acuerdo con Kabat (Pág. 25 a 27, Tabla 7).
VH FR4 – SEQ ID NO: 4 donde X_{H29} es Q, X_{H30} es L.	Marco consensuado (ICF4). $WGQGTLVTVSS$ – SEQ ID NO: 142 a 144, 148 a 150 y 154 (Pág. 24, Párr. [0233]).	Secuencias de la línea germinal de FR4 de la cadena pesada de acuerdo con Kabat (Pág. 32, Tabla 11).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos, tales como anticuerpos quiméricos humanos, anticuerpos recombinantes, anticuerpos sintéticos, los ácidos nucleicos que los codifican, y métodos para fabricar y usar estas inmunoglobulinas. La invención se basa en generar secuencias consenso para las subregiones marco de las regiones variables de inmunoglobulina, donde la secuencia de consenso para cada subregión se obtiene independientemente de las otras subregiones (Pág. 4, Párr. [0104]). En un aspecto, las secuencias consenso se derivan de las secuencias de la línea germinal. Con una biblioteca de secuencias consenso seleccionadas independientemente para cada subregión marco, se puede generar una biblioteca combinatoria de anticuerpos (Pág. 4, Párr. [0105]).

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

Por otro lado, se divulgan composiciones de polipéptidos recombinantes de la región variable de cadena pesada (VH) y de la región variable de la cadena ligera (VL). El polipéptido de la VH recombinante se puede acoplar a un polipéptido de la VL recombinante para generar una inmunoglobulina (Pág. 8 y 9, Párr. [0135]). Además, se proporcionan secuencias de aminoácidos que codifican regiones marcos consensuadas independientes (ICFs) para generar regiones variables de cadena pesada recombinantes y regiones variables de cadena ligera recombinantes (Pág. 9 a 11 – Tablas 1 y 4). Un ICF (por ejemplo, ICF1, ICF2, ICF3 o ICF4) puede ser una región marco Kabat (KF) (es decir, KF1, KF2, KF3 o KF4) que comprende una secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos que es una secuencia consenso obtenido, por ejemplo, de: (1) genes V o J de la línea germinal, (2) genes VDJ reorganizados, (3) genes VJ reorganizados, o (4) secuencias de aminoácidos (y/o secuencias de ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o sustancialmente idénticas) (Pág. 9, Párr. [0135]).

En realizaciones particulares, se divulga la ICF1 caracterizada por la SEQ ID NO: 7 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 5 reivindicada donde X_{H1} es ningún aminoácido, X_{H3} es V, X_{H5} es P y X_{H6} es A. La ICF2 caracterizada por la SEQ ID NO: 10 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 6 reivindicada donde X_{H12} es Q y X_{H13} es G. La ICF4 comprendida en las SEQ ID NO: 142 a 144, 148 a 150 y 154 (Pág. 24, Párr. [0233]), la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 4 reivindicada donde X_{H29} es Q, X_{H30} es L (Fig. 1); y la ICF3 caracterizada por la SEQ ID NO: 20 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y un 86.5% cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 7 donde X_{H18} es I, X_{H19} es A, X_{H21} es K, X_{H22} es T, X_{H25} es S, X_{H31} es S, X_{H27} es E y X_{H28} es W (Fig. 2).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

- FR1-VH-SEQ_ID_5 donde XH1 es ningún aminoácido, XH3 es V, XH5 es P y XH6 es A.

SOLICITUD_S5 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS 25
D1_S7 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAS 25

- FR2-VH-SEQ_ID_6 donde XH12 es Q y XH13 es G.

SOLICITUD_S6 WVRQAPGQGLEWMG 14
D1_S10 WVRQAPGQGLEWMG 14

- FR4-VH-SEQ_ID_4 donde XH29 es Q, XH30 es L.

SOLICITUD_S4 WGQGTILVTVSS 11
D1_S142 WGQGTILVTVSS 11

Figura 1. Alineamiento establecido entre las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 7, 10 y 142 de D1 que caracterizan respectivamente las regiones marco FR1, FR2 y FR4 en una región variable de cadena pesada (VH) en un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este y las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, 6 y 4 que caracterizan respectivamente las regiones marco FR1, FR2 y FR4 reivindicadas. Herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

- FR3-VH-SEQ_ID_7 donde XH18 es I, XH19 es A, XH21 es K, XH22 es T, XH25 es S, XH31 es S, XH27 es E y XH28 es W.

SOLICITUD_S7 YAQKX_{H16}QX_{H17}RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAWYYC 37
D1_S20 RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAWYYCAR 32

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#

1: SOLICITUD_S7 100.00 100.00

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

2: D1_S20

100.00 100.00

Figura 2. Alineamiento establecido entre la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 20 de D1 que caracteriza la región marco FR3 en una región variable de cadena pesada (VH) en un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 que caracteriza la región marco FR3 reivindicada. Herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este divulgado de D1 consiste en que la FR3 – VH caracterizada por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 20 divulga en D1 difiere en un 13.5% de cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 7 que caracteriza a la FR3 – VH reivindicada.

No es posible evidenciar o atribuir un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que la reivindicación independiente no define adecuadamente el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, es decir en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas mencionando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID NO) que caracterizan las cuatro regiones marco (VHFR1 - VHFR2 - VHFR3 - VHFR4) comprendidas en la región variable de cadena pesada (VH) y las cuatro regiones marco (VLFR1 - VLFR2 - VLFR3 - VLFR4) comprendidas en la región variable de cadena ligera (VL). Por lo tanto, no se pueden asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este alternativo?

Sin embargo, las metodologías para desarrollar anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de este que comprenden cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3), ya están divulgadas en el documento D2 que se refiere a métodos de reingeniería o remodelación de anticuerpos para reducir la inmunogenicidad de estos, mientras se mantiene la inmunoespecificidad por un antígeno de interés. En particular, se divulga la síntesis de sub-bancos de regiones marco (FR) comprendidas en la región variable de cadena pesada (VH) y en la región variable de cadena ligera (VL) de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, y en la síntesis de librerías combinatorias de anticuerpos que comprenden una VH y/o una VL con las regiones variables producidas por fusión de regiones determinantes de complementariedad (CDRs) derivadas de un anticuerpo donante y regiones marco (FR) derivadas de sub-bancos de regiones marco que pueden seleccionarse por su inmunoespecificidad por un antígeno de interés, así como por su inmunogenicidad en un organismo específico. Las librerías descritas en la invención permiten la selección e identificación eficiente de FR aceptoras, por ejemplo, FR humanas (Pág. 2, Párr. [0016] - Pág. 60, Párr. [0184]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las metodologías de reingeniería o remodelación de anticuerpos para reducir la inmunogenicidad de estos, mientras se mantiene la inmunoespecificidad por un antígeno de interés del documento D2 y las secuencias de aminoácidos que caracterizan las cuatro regiones marco de la región variable de cadena pesada (VH FR1-4) del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.



Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

Adicionalmente, el documento D1 divulga los ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este; el vector que expresa dichos ácidos nucleicos (Pág. 19, Párr. [0192 a 0194]); la célula hospedadora que comprende el mencionado vector de expresión (Pág. 20, Párr. [0196 a 0199]); un método *in vitro* para para elaborar un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que comprende cultivar una célula huésped, y aislar el anticuerpo (Pág. 20 y 21, Párr. [0200 - 0201]); y la composición farmacéutica que comprende como componente activo el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de la invención (Pág. 15, Párr. [0167 - 0174]).

Las reivindicaciones dependientes 2, 5, 6, 13 a 19, 21 y 22, así como la reivindicación independiente 7 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 8 consiste en: *“El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que se une específicamente a CD47 y comprende una VH que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) en el siguiente orden de extremo N a extremo C: VH FR1-VH CDR1-VH FR2-VH CDR2-VH FR3-VH CDR3-VH FR4, donde se cumple al menos una de las siguientes: (1) VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDYLYH (SEQ ID NO: 59); (2) VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de WIDPDQGDTE (SEQ ID NO: 60); y (3) VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de NAAYGSSSYPM DY (SEQ ID NO: 61)”* (Radicado N° NC2019/0001112 del 5 de febrero de 2019).

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

Características esenciales (Reiv. 8 modalidad Reiv. 1)	D1	D3
Anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende.	Anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este (Pág. 2, Párr. [0040] - Pág. 4, Párr. [0104]).	Anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que comprende (Pág. 82, Reiv. 1).
Cuatro FR de VH (FR 1-4)	Región variable de cadena pesada recombinante que comprende cuatro FR de VH (Pág. 3, Párr. [0069] - Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1).	Región variable de cadena pesada (VH) que comprende las SEQ ID NO: 5 – 30 (Pág. 82, Reiv. 7).
Tres CDRs de VH (CDR 1 – 3).	Tres CDRs de VH (CDR 1 – 3). (Pág. 3, Párr. [0070 - 0074] - Pág. 4, Párr. [0105])).	Tres CDRs de VH (CDR 1 – 3) (Pág. 83, Reiv. 12).
VH FR1 – SEQ ID NO: 5 donde X_{H1} es ningún aminoácido, X_{H3} es V, X_{H5} es P y X_{H6} es A.	Marco consensuado (ICF1). QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS – SEQ ID NO: 7 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1).	No registra
VH FR2 – SEQ ID NO: 6 donde X_{H12} es Q y X_{H13} es G.	Marco consensuado (ICF2). WVRQAPGQGLEWMG - SEQ ID NO: 10 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1).	No registra
VH FR3 – SEQ ID NO: 7 donde X_{H18} es I, X_{H19} es A, X_{H21} es K, X_{H22} es T, X_{H25} es S, X_{H31} es S, X_{H27} es E y X_{H28} es W.	Marco consensuado (ICF3). RVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAWYYCAR - SEQ ID NO: 20 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1).	No registra
VH FR4 – SEQ ID NO: 4 donde X_{H29} es Q, X_{H30} es L	Marco consensuado (ICF4).	No registra

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

	WGQGTLVTVSS – SEQ ID NO: 142 a 144, 148 a 150 y 154 (Pág. 24, Párr. [0233]).	
Se une a CD47	No registra	Se une a CD47 (Pág. 82, Reiv. 1).
VH CDR1 de SEQ ID NO: 59.	No registra	VH CDR1 de SEQ ID NO: 50 (Pág. 34, Párr. [0111]).
VH CDR2 de SEQ ID NO: 60	No registra	VH CDR2 de SEQ ID NO: 72 (Pág. 34, Párr. [0111]).
VH CDR3 de SEQ ID NO: 61	No registra	VH CDR3 de SEQ ID NO: 52 (Pág. 34, Párr. [0111]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8 porque divulga anticuerpos, tales como anticuerpos quiméricos humanos, anticuerpos recombinantes, anticuerpos sintéticos, los ácidos nucleicos que los codifican, y métodos para fabricar y usar estas inmunoglobulinas. La invención se basa en generar secuencias consenso para las subregiones marco de las regiones variables de inmunoglobulina, donde la secuencia de consenso para cada subregión se obtiene independientemente de las otras subregiones (Pág. 4, Párr. [0104]). En un aspecto, las secuencias consenso se derivan de las secuencias de la línea germinal. Con una biblioteca de secuencias consenso seleccionadas independientemente para cada subregión marco, se puede generar una biblioteca combinatoria de anticuerpos (Pág. 4, Párr. [0105]).

Por otro lado, se divulgan composiciones de polipéptidos recombinantes de la región variable de cadena pesada (VH) y de la región variable de la cadena ligera (VL). El polipéptido de la VH recombinante se puede acoplar a un polipéptido de la VL recombinante para generar una inmunoglobulina (Pág. 8 y 9, Párr. [0135]). Además, se proporcionan secuencias de aminoácidos que codifican regiones marcos consensuadas independientes (ICFs) para generar regiones variables de cadena pesada recombinantes y regiones variables de cadena ligera recombinantes (Pág. 9 a 11 – Tablas 1 y 4). Un ICF (por ejemplo, ICF1, ICF2, ICF3 o ICF4) puede ser una región marco Kabat (KF) (es decir, KF1, KF2, KF3 o KF4) que comprende una secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos que es una secuencia consenso obtenido, por ejemplo, de: (1) genes V o J de la línea germinal, (2) genes VDJ reorganizados, (3) genes VJ reorganizados, o (4) secuencias de aminoácidos (y/o secuencias de ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o sustancialmente idénticas) (Pág. 9, Párr. [0135]).

En realizaciones particulares, se divulga la ICF1 caracterizada por la SEQ ID NO: 7 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 5 reivindicada donde X_{H1} es ningún aminoácido, X_{H3} es V, X_{H5} es P y X_{H6} es A. La ICF2 caracterizada por la SEQ ID NO: 10 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 6 reivindicada donde X_{H12} es Q y X_{H13} es G. La ICF4 comprendida en las SEQ ID NO: 142 a 144, 148 a 150 y 154 (Pág. 24, Párr. [0233]). la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 4 reivindicada donde X_{H29} es Q, X_{H30} es L (Fig. 1); y la ICF3 caracterizada por la SEQ ID NO: 20 (Pág. 9, Párr. [0136] – Tabla 1) la cual presenta 100% de identidad y un 86.5% cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 7 donde X_{H18} es I, X_{H19} es A, X_{H21} es K, X_{H22} es T, X_{H25} es S, X_{H31} es S, X_{H27} es E y X_{H28} es W (Fig. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 8 y el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este divulgado de D1 consiste en que el anticuerpo reivindicado se une a CD47 y comprende VH CDR1 de SEQ ID NO: 59, VH CDR2 de SEQ ID NO: 60 y VH CDR3 de SEQ ID NO: 61. Además, la FR3 – VH caracterizada por la secuencia de

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

aminoácidos SEQ ID NO: 20 divulgada en D1 difiere en un 13.5% de cobertura con respecto a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 7 que caracteriza a la FR3 – VH reivindicada.

No es posible evidenciar o atribuir un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que la reivindicación no define adecuadamente el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, es decir en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas mencionando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID NO) que caracterizan las tres CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) y los tres CDRs de la región variable de cadena ligera (VL); y las cuatro regiones marco (VHFR1 - VHFR2 - VHFR3 - VHFR4) comprendidas en la región variable de cadena pesada (VH) y las cuatro regiones marco (VLFR1 - VLFR2 - VLFR3 - VLFR4) comprendidas en la región variable de cadena ligera (VL). Por lo tanto, no se pueden asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que comprende cuatro regiones marco de VH (VH FR1-4) y tres regiones determinantes de complementariedad de VH (VH CDR1-3) conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este alternativo?

Sin embargo, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se una específicamente a CD47, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a un anti-CD47 que comprende tres CDRs de VH, en donde la CDR1 – VH de SEQ ID NO: 50; la CDR2 – VH de SEQ ID NO: 72; y la CDR3 – VH de SEQ ID NO: 52 (Pág. 34, Párr. [0111]) presentan 100% de identidad y cobertura con respecto a la CDR1 – VH de SEQ ID NO: 59; la CDR2 – VH de SEQ ID NO: 60; y la CDR3 – VH de SEQ ID NO: 61 del anti-CD47 reivindicado (Fig. 3). Agregado a lo anterior, el documento D3 divulga un anti-CD47 que comprende tres CDRs de VL, en donde la CDR1 – VL de SEQ ID NO: 53; la CDR2 – VL de SEQ ID NO: 71; y la CDR3 – VL de SEQ ID NO: 55 (Pág. 36, Párr. [0112]) presentan 100% de identidad y cobertura con respecto a la CDR1 – VL de SEQ ID NO: 62 donde X_{C1} es K; la CDR2 – VL de SEQ ID NO: 63; y la CDR3 – VL de SEQ ID NO: 64 del anti-CD47 reivindicado (Fig. 4).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

• CDR1-VH

SOLICITUD_S59	GFNIKDYYLH 10
D3_S50	GFNIKDYYLH 10

• CDR2-VH

SOLICITUD_S60	WIDPDQGDTE 10
D3_S72	WIDPDQGDTE 10

• CDR3-VH

SOLICITUD_S61	NAAYGSSSYPM DY 13
D3_S52	NAAYGSSSYPM DY 13

Figura 3. Alineamiento establecido entre las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 50, 72 y 52 de D3 que caracterizan respectivamente las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada (VH) del anti-CD47 y las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 59, 60 y 61 que caracterizan respectivamente las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada (VH) del anti-CD47 reivindicado. Herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

- CDR1-VL

SOLICITUD_S62
D3_S53

KASQDIHRYLS 11
KASQDIHRYLS 11

- CDR2-VL

SOLICITUD_S63
D3_S71

RANRLVS 7
RANRLVS 7

- CDR3-VL

SOLICITUD_S64
D3_S55

LQYDEFPYT 9
LQYDEFPYT 9

Figura 4. Alineamiento establecido entre las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 53, 71 y 55 de D3 que caracterizan respectivamente las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena ligera (VL) del anti-CD47 y las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, 63 y 64 que caracterizan respectivamente las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena ligera (VL) del anti-CD47 reivindicado. Herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena pesada (VH) del anti-CD47 del documento D3 y las secuencias de aminoácidos que caracterizan las cuatro regiones marco de la región variable de cadena pesada (VH FR1-4) del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 9 y 10 tampoco cumplen con el requisito de 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	US20090285813	1, 2, 5 a 10, 13 a 19, 21 y 22	Nivel Inventivo
D2	US20100216975	1, 2, 5 a 7, 13 a 19, 21 y 22	Nivel inventivo
D3	WO2013/119714	8 a 10	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° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

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° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0001112		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/040653		5 de julio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
6 de julio de 2016				X					
Solicitante									
CELGENE CORPORATION									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	20	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	3 y 4 - 5 a 10 parcialmente, 11 y 12 - 13 a 19 parcialmente, 21 y 22 parcialmente.		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1, 2, 5 a 10, 13 a 19, 21 y 22.
Palabras clave utilizadas	Antibod*, antigen-binding fragments thereof, low or no immunogenicity humans, VH OR VL framework regions (FR), Anti-CD47.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/00, C07K 16/18

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			-	-	
ISA/US	US2009285813	19/09/2009	1, 2, 5 a 10, 13 a 19, 21 y 22/SEQ ID NO: 4 a 7	Pág. 4, Párr. [0104 - 0105] - Pág. 8 y 9, Párr. [0135] - Pág. 9 a 11 – Tablas 1 y 4 - Pág. 9, Párr. [0135 – 0136 – Tabla 1] - SEQ ID NO: 7, 10, 20, 142 a 144, 148 a 150 y 154 - Pág. 19, Párr. [0192 a 0194] - Pág. 20, Párr. [0196 a 0199] - Pág. 20 y 21, Párr. [0200 - 0201] - Pág. 15, Párr. [0167 - 0174].	Y
	US6300064	09/10/2001	-	-	A
	US7491514	17/02/2009	-	-	A
	US7354584	08/04/2008	-	-	A
	US7964707	21/06/2011	-	-	A
Patbase	US2008206239	28/08/2008	-	-	A
	US2008095767	24/04/2008	-	-	A
	US2013142786	06/06/2013	-	-	A
	WO10056893	20/05/2010	-	-	A
	US20100216975	26/08/2010	1, 2, 5 a 10, 13 a 19, 21 y 22	Pág. 23 y 24, Tabla 5, Pág. 25, Tabla 6- Pág. 25 a 27, Tabla 7 - Pág. 32, Tabla 11 - Pág. 431, Reiv. 1 a 3.	Y
STNext	WO2016109415	07/07/2016	SEQ ID NO: 4 a 7	SEQ ID NO: 2 a 11	-
	WO2013119714	15/08/2013	8 a 10/ SEQ ID NO: 59 a 64	Pág. 34, Párr. [0111] - Pág. 36, Párr. [0112] - Pág. 82, Reiv. 1 y 7 - Pág.	Y

Oficio N° 200975 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001112

				83, Reiv. 12. SEQ ID NO: 50, 52, 53, 55, 71 y 72.	
(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: 07/05/2020					
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO					