

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

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

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO BASADOS EN ERIBULINA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/020529

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de marzo de 2017.

PRIORIDAD: US 62/302,562 del 02 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 24 de septiembre de 2020, bajo el número NC2020/0011864, 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 40 del radicado N° NC2020/0011864 del 24 de septiembre de 2020.

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.



Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0008667 del 08 de septiembre de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO BASADOS EN ERIBULINA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 15 a 19 no son concisas, porque reclaman materia contenida en las reivindicaciones 5, 6, 8 y 13. Se recomienda eliminar o unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 23 no es clara, porque reclama una unidad escindible que se podría confundir con la unidad escindible previamente reclamada en la reivindicaciones 7 y 8. Se sugiere modificar la redacción como “*unidad escindible adicional*” para diferenciarla de la unidad anterior.
- Las reivindicaciones 31 a 34 no son concisas, porque reclaman características previamente reclamadas en las reivindicaciones 1, 26, 28, 29 y 30. Se recomienda eliminar o unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 36 no es concisa, porque reclama la composición farmacéutica previamente reclamada en la reivindicación 35. Se recomienda eliminar o unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 37 no es clara, porque reclama un método para producir el conjugado el cual está conformado por una única etapa. Se le recuerda al solicitante que un método esta conformado por más de una etapa. Se sugiere reestructurar la reivindicación.
- Las reivindicaciones 37 a 40 no son claras, porque menciona un método para determinar si un paciente responderá al tratamiento con el conjugado de anticuerpo-fármaco, utilizando una muestra biológica de un paciente. Sin embargo, no es claro a que tipo de procedimiento corresponde el metodo. Se le recomienda al solicitante especificar si este método hace referencia a un proceso *ex vivo* o *in vitro*, según la información contenida en la Descripción.

4. 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° 14257 de 19 de noviembre 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).

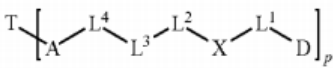
El documento D2² divulga compuestos que comprenden un fármaco, un anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA) y un enlazador que contiene un unidad acil, un espaciador que provee distancia entre el fármaco y el anticuerpo anti-FRA, un enlazador péptidico que se puede cortar bajo condiciones adecuadas, 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).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I): (...)” (Radicado N° NC2020/0011864 del 24 de septiembre de 2020).

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

Características esenciales	D2	D1
Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I): Ab-(L-D) _p (I) en donde	Un compuesto que comprenden un fármaco, un anticuerpo y un enlazador (Pág. 81, reiv.3). 	Un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula (I) (Pág. 29, Ins. 1-45) Ab-(L-D) _p en donde

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

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

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

en donde Ab es un anticuerpo de internalización anti-receptor alfa de folato o fragmento de unión al antígeno de internalización del mismo que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:2 GYGLS (HCDR1), ID DE SEC. NO.:3 MISSGGSYTTYADSVKG (HCDR2) y ID DE SEC. NO.:4 HGDDPAWFAY (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:7 SVSSSISSNNLH (LCDR1), ID DE SEC. NO.:8 GTSNLAS (LCDR2) y ID DE SEC. NO.:9 QQWSSYPMYT (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 GFTFSGYG (HCDR1), ID DE SEC. NO.:14 ISSGGSYT (HCDR2) y ID DE SEC. NO.:15 ARHGDDPAWFAY (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:16 SSISSNN (LCDR1), ID DE SEC. NO.:17 GTS (LCDR2) y ID DE SEC. NO.:18 QQWSSYPMYT (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración IMGT;	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 EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMMISSGGSYTYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSS y SEQ ID NO: 9 DIQLTQSPSSLSASVGDRVITCSSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWYGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYFTFTISLQPEDIATYYCQQWSSYPMYTFGQGTKVEIK (Pág. 10, párr. [0057], pág. 24).	Ab es un anticuerpo dirigido hacia un receptor celular y antígenos asociados a tumor (Pág. 29, lins19-21);
D es eribulina;	D es un fármaco (Pág. 81, reivs.3)). Donde D se selecciona de dolastatina, tubulisina, paclitaxel (Pág. 5, párr. [0028])	D es un fármaco anti-tubulina como eribulina (Pág. 29, lin. 3, pág. 21, lns. 37-45);
L es un enlazador escindible que comprende un grupo de unión a anticuerpo, una unidad espaciadora, y una unidad escindible; y	X es una unidad acil, L³ es un enlazador péptidico que se puede cortar bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmuntivos y L¹ y L² es un segundo espaciador auto-inmuntivos (Pág. 81, reiv. 3).	L es un enlazador que une Ab a D que comprende MC-val-cit-pAB (Pág. 29, lns. 2-3, pág. 45, lns. 27-28);

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

p es un entero entre 1 y 8.	p se encuentra entre 1 y 20 Pág. 81, reiv. 3).	y p es 1, 2, 3 o 4 (Pág. 49, Ins. 9-10)
-----------------------------	---	--

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un conjugado que comprende un fármaco que inhibe la formación de tubulina, 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 escindir bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmuntivos y un segundo espaciador auto-inmuntivos (Pág. 1, párrs. [0008-0011]). Este documento tambien divulga la preparación de conjugados fármaco-anticuerpo (Págs. 57, párr. [0334]), ensayos de citotoxicidad *in vitro* (Págs. 58 y 59, párr. [0339]), ensayos de unión de los conjugados hacia diferentes líneas celulares, demostrando que las variantes de los conjugados del anticuerpo hLK26-Cys retienen sus actividad de unión hacia el antígeno (Págs. 59-60, ej. 2, párr. [0345], tablas. 8-12), actividad citotóxica en lineas celulares que expresan FRA, los cuales indican la especificidad de los conjugados hacia el antígeno (Pág. 60, ej. 3, párr. [0347-0348], ej. 3, tablas. 13 a 15) y ensayos de eficacia *in vivo* en cáncer de ovario y pulmones demostrando que el conjugado es un potente agente antitumoral (Pág. 61, ejs. 4 a 6).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el conjugado de anticuerpo-fármaco divulgado en el documento D2 consiste en que el fármaco utilizado es eribulina.

No se le atribuye un efecto técnico asociado a incluir como fármaco eribulina, porque en los ejemplos de la descripción se evidencia que para el conjugado VCP-criptoficina, el cual contiene el mismo anticuerpo y enlazador escindible también se demostraron niveles altos de potencia (23 pM – 86 pM) en ensayos de citotoxicidad (Pág. 157, ej. 2.2, tabla. 16, Ins. 8-15). Adicionalmente, se evidencia que los demas ejemplos contenidos en la descripción comparan el efecto entre el anticuerpo conjugado y no conjugado, razón por la cual no fueron tenidos en cuenta para atribuir el efecto técnico.

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 D2 con con el fin de obtener un conjugado de anticuerpo-fármaco alternativo?

Sin embargo, el incluir el fármaco eribulina y la estructura de la unidad escindible MC-val-cit-pAB para erradicar completamente el tumor mediante una dosis única de 5mg/kg, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a 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).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el fármaco eribulina y la estructura de la unidad escindible MC-val-cit-pAB del documento D1 en el conjugado de anticuerpo-fármaco del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. 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). Mientras que el documento D1 menciona un método para la preparación de conjugados fármaco-anticuerpo (Págs. 75-77) y de tratamiento de cáncer en un individuo, utilizando el conjugado (Pág. 44, párrs. [0265-0268]).

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre 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      EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSQYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYY      60
US20160015827A1_8      EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSQYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYY      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      DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCSVSSSISNNLHWYQQKPGKAPKPKWIYGTSNLASGVP      60
US20160015827A1_9      DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCSVSSSISNNLHWYQQKPGKAPKPKWIYGTSNLASGVP      60
*****

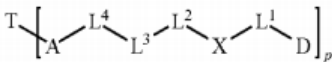
WO2017151979A1_24      SRFSGSGSGTDYFTFTISSLPEDIATYYCQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK      110
US20160015827A1_9      SRFSGSGSGTDYFTFTISSLPEDIATYYCQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK      110
*****

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

Las reivindicaciones dependientes 2 a 32 y 35 a 40 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 31 consiste en: “Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I): (...)” (Radicado N° NC2020/0011864 del 24 de septiembre de 2020).

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

Características esenciales	D2	D1
Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I): Ab-(L-D) _p (I) en donde	Un compuesto que comprenden un fármaco, un anticuerpo y un enlazador (Pág. 81, reiv.3)). 	Un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula (I) (Pág. 29, Ins. 1-45) Ab-(L-D) _p en donde

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

en donde Ab es un anticuerpo de internalización anti-receptor alfa de folato o fragmento de unión al antígeno de internalización del mismo que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:2 GYGLS (HCDR1), ID DE SEC. NO.:3 MISSGGSYTTYADSVKG (HCDR2) y ID DE SEC. NO.:4 HGDDPAWFAY (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:7 SVSSSISSNNLH (LCDR1), ID DE SEC. NO.:8 GTSNLAS (LCDR2) y ID DE SEC. NO.:9 QQWSSYPMYT (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 GFTFSGYG (HCDR1), ID DE SEC. NO.:14 ISSGGSYT (HCDR2) y ID DE SEC. NO.:15 ARHGDDPAWFAY (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden secuencias de aminoácidos de ID DE SEC. NO.:16 SSISSNN (LCDR1), ID DE SEC. NO.:17 GTS (LCDR2) y ID DE SEC. NO.:18 QQWSSYPMYT (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración IMGT;	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 EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMMISSGGSYTYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSS y SEQ ID NO: 9 DIQLTQSPSSLSASVGDRVITCSSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKRWIYGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYFTFTISLQPEDIATYYCQQWSSYPMYTFGQGTKVEIK (Pág. 10, párr. [0057], pág. 24).	Ab es un anticuerpo dirigido hacia un receptor celular y antígenos asociados a tumor (Pág. 29, lins19-21);
D es eribulina;	D es un fármaco (Pág. 81, reivs.3)). Donde D se selecciona de dolastatina, tubulisina, paclitaxel (Pág. 5, párr. [0028])	D es un fármaco anti-tubulina como eribulina (Pág. 29, lin. 3, pág. 21, lns. 37-45);
L es un enlazador escindible que comprende Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB; y	X es una unidad acil, L³ es un enlazador péptidico que se puede cortar bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmuntivos y L¹ y L² es un segundo espaciador auto-inmuntivos (Pág. 81, reiv. 3).	L es un enlazador que une Ab a D que comprende MC-val-cit-pAB (Pág. 29, lns. 2-3, pág. 45, lns. 27-28);

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

p es un entero entre 1 y 8.	p se encuentra entre 1 y 20 Pág. 81, reiv. 3).	y p es 1, 2, 3 o 4 (Pág. 49, Ins. 9-10)
-----------------------------	---	--

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un conjugado que comprende un fármaco que inhibe la formación de tubulina, 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 escindir bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmolutivos y un segundo espaciador auto-inmolutivos (Pág. 1, párrs. [0008-0011]). Este documento también divulga la preparación de conjugados fármaco-anticuerpo (Págs. 57, párr. [0334]), ensayos de citotoxicidad *in vitro* (Págs. 58 y 59, párr. [0339]), ensayos de unión de los conjugados hacia diferentes líneas celulares, demostrando que las variantes de los conjugados del anticuerpo hLK26-Cys retienen sus actividad de unión hacia el antígeno (Págs. 59-60, ej. 2, párr. [0345], tablas. 8-12), actividad citotóxica en líneas celulares que expresan FRA, los cuales indican la especificidad de los conjugados hacia el antígeno (Pág. 60, ej. 3, párr. [0347-0348], ej. 3, tablas. 13 a 15) y ensayos de eficacia *in vivo* en cáncer de ovario y pulmones demostrando que el conjugado es un potente agente antitumoral (Pág. 61, ej. 4 a 6).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el conjugado de anticuerpo-fármaco divulgado en el documento D2 consiste en que el fármaco utilizado es eribulina y el enlazador contiene un resto de polietilenglicol.

El efecto técnico que se logra al incluir el fármaco eribulina y el enlazador Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB en el conjugado de anticuerpo MORAb-003, es mayor potencia y especificidad sobre líneas celulares de tumores que expresan FR de origen de ovario (CaOV3 y OVCAR3) y carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NC-H2110) (Págs. 155-157, ej. 2.2, tabla. 16, Ins. 1-7).

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 D2 con el fin de incrementar la potencia y especificidad del ADC en líneas celulares de tumores?

Sin embargo, el incluir el fármaco eribulina y el enlazador MC-Val-Cit-pAB para incrementar la potencia y especificidad del ADC en líneas celulares de tumores, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a 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 MC-val-cit-pAB (Pág. 29, Ins. 2-3, pág. 45, Ins. 27-28) y el agente quimioterapéutico anti-tubulina D puede ser eribulina (Pág. 21, Ins. 37-45)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el fármaco eribulina y el enlazador de tipo MC-Val-Cit-pAB del documento D1 en el conjugado de anticuerpo-fármaco del documento D2, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 31. 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). Mientras que el documento D1 menciona un método para la preparación de conjugados fármaco-anticuerpo (Págs. 75-77) y de tratamiento de cáncer en un individuo, utilizando el conjugado (Pág. 44, párrs. [0265-0268]).

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre 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      DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSVSSSISNNLHWYQQKPKGKAPKPKWIYGTSNLASGVP      60
US20160015827A1_9      DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSVSSSISNNLHWYQQKPKGKAPKPKWIYGTSNLASGVP      60
*****

WO2017151979A1_24      SRFSGSGSGTDYFTFTISSLPEDIATYYCQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK      110
US20160015827A1_9      SRFSGSGSGTDYFTFTISSLPEDIATYYCQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK      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 32 a 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 31, 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	WO2013/130093	1 a 40	Nivel Inventivo
D2	US2016/0015827	1 a 40	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las modificaciones en el capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta “Por lo anterior, considero que las objeciones elevadas por el Despacho en su primer examen de fondo con respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio quedan superadas, en tanto este cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el MAP y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia no sólo entender de forma clara el alcance de la materia reclamada en dichas reivindicaciones, sino también reproducirla a partir de la información contenida en dicho Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos del campo técnico (...)”

Se aclara que si bien el solicitante realizó modificaciones en el capítulo reivindicatorio, de acuerdo a las recomendaciones trasladadas por esta Oficina, aún se evidencian objeciones de claridad y concisión. Razón por la cual se recomienda revisar las recomendaciones.

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante afirma que *“Por el contrario, aunque D1 se refiere a conjugados de fármaco-anticuerpo, describe únicamente que los anticuerpos que pueden ser útiles, son anticuerpos contra receptores de superficie celular y antígenos asociados a tumores (TAA), sin embargo, no solo no divulga las secuencias de los CDRs reclamados en la presente invención, si no que no divulga ninguna secuencia para los anticuerpos (...)”*

Se aclara que el solicitante tiene razón en afirmar que el documento D1 no divulga las características descritas en el enunciado anterior, las cuales corresponden a las modificaciones realizadas por el solicitante en el último capítulo reivindicatorio. La Oficina traslado este documento como el más cercano a la solicitud, porque en el Radicado de NC2019/0001959 del 28 de febrero de 2019 se reivindicaban las características estructurales generales contenidas en el documento D1. Sin embargo, debido a los cambios realizados por el solicitante, esta Oficina considera superada la objeción por novedad y define como documento más cercano a la solicitud el documento D2, ya que divulga la estructura del conjugado y las secuencias del anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0008667		Examen de patentabilidad							
		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2017/020529		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 02/03/2017							
Fecha de determinación estado de la técnica 02/03/2016				Prioridad X		Presentación			
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 40					
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(?)	
Patbase	US2014/0294851	02/10/2014	-	-				A	
	WO2013/130093	06/09/2013	1 a 40	(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).				Y	
Lens	US2009/0274697	04/11/2009	-	-				A	
	US2012/0207771	03/11/2011	-	-				A	
	US2016/0015827	18/06/2015	1 a 40	(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	
STNext	US2014/0072582	19/08/2013	-	-				A	
	Weber T. Et al., J Immunol Res	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. BJC	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) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Weber T. Et al. (2015). A Humanized Anti-CD22-Onconase Antibody-Drug Conjugate Mediates Highly Potent Destruction of Targeted Tumor Cells. J Immunol Res. Vol. 2015. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605343 . Diamantis N y Banerji U. (2016). Antibody-drug conjugates—An emerging class of cancer treatment. BJC. 1-6. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/289534808_Antibody-drug_conjugates-An_emerging_class_of_cancer_treatment							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									

Oficio N° 14257 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008667

“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: (22/09/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	