

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1003 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002550

Señor
I-MAB BIOPHARMA CO. LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“ANTICUERPOS ANTI-GM-CSF Y USOS DE LOS MISMOS”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CN2017/102057

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 18 de septiembre de 2017.

PRIORIDADES: CN 201610831525.9 19 de septiembre de 2016.

CN 201610832677.0 19 de septiembre 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 26 del radicado N° NC2019/0002550 del 19 de marzo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de inhibir el Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que puede ser útil para tratar enfermedades tales como enfermedades inflamatorias y trastornos autoinmunes incluyendo artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM) y psoriasis en placas. La inhibición de GM-CSF también puede ser útil para tratar el cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo anti-GM-CSF que tiene una alta afinidad de unión a proteínas GM-CSF humanas y que tiene potentes actividades que inhiben la unión entre GM-CSF y su receptor.

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

El objeto de las reivindicaciones 20 a 25 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclaman un método de tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias o autoinmunes, o como método de tratamiento de diferentes tipos de cáncer; donde dichos métodos comprenden la administración de un anticuerpo anti-GM-CSF o fragmento del mismo a un paciente.

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



Oficio N° 1003 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002550

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° NC2019/0002550 el 19 de marzo de 2019, tituló la invención como: “ANTICUERPOS ANTI-GM-CSF Y USOS DE LOS MISMOS”. Sin embargo, este título contiene la palabra “usos” y de acuerdo con el Art. 14 D486, los usos no son patentables, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS ANTI-GM-CSF”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 12 y 14 no son claras, porque reclaman un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada y ligera que comprenden secuencias de aminoácidos de “al menos 90% de identidad”. Dicho porcentaje de identidad contempla un sin número de posibles variantes estructurales que comprenden múltiples estructuras para los CDR's de unión al antígeno, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud; y, además, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere al solicitante sustituir la referencia a porcentajes de identidad por las secuencias (SEQ ID NO) de las variantes comprendidas, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 19 no es clara, porque reclama una célula aislada que no está definida en términos de una línea celular. Se sugiere al solicitante caracterizar adecuadamente el objeto reclamado en el preámbulo de la reivindicación.
- La reivindicación 26 no es clara, ya que hace referencia a “Un método para detectar la expresión de GM-CSF en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con el anticuerpo o fragmento del mismo (...)”, sin embargo, no define si dicho método se realiza *in vitro* o *in vivo*, por lo cual el alcance de la reivindicación incluiría un método de diagnóstico, materia no patentable de acuerdo con el art. 20 d) de la Decisión 486. Se sugiere señalar en el preámbulo de la reivindicación que corresponde a un método *in vitro*.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 19 de septiembre 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	WO2008141391	“Neutralizing Antibodies”	27 de noviembre de 2008
D2	WO2010124163	“Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) neutralizing antibodies”	28 de octubre de 2010

El documento D1¹ divulga anticuerpos que se unen, interaccionan o se asocian de otro modo con GM-CSF o un fragmento, porción o parte del mismo y antagonizan o

¹<https://patents.google.com/patent/WO2008141391A1/en?q=WO2008141391>



Oficio N° 1003 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002550

neutralizan la actividad de GM-CSF. Estos anticuerpos monoclonales humanizados se unen a GM-CSF humano con alta afinidad e inhiben la actividad de GM-CSF. (Resumen).

El documento D2² divulga un anticuerpo monoclonal humano neutralizante de GM-CSF, así como métodos para su producción y uso. Dicho anticuerpo se caracteriza, además, por su capacidad para unirse a epítomos de proteínas GM-CSF de múltiples especies (Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo tiene especificidad a una proteína GM-CSF humana y comprende una VH CDR1 de ID de SEC NO: 1, una VH CDR2 de ID de SEC NO: 2, una VH CDR3 de ID de SEC No: 3, una VL CDR1 de ID de SEC No: 4, una VL CDR2 de ID de SEC No: 5 y una VL CDR3 de ID de SEC No: 6.” (Radicado N° NC2019/0002550 del 19 de marzo de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo aislado o fragmento del mismo, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo tiene especificidad a una proteína GM-CSF humana y comprende:	Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a GM-CSF humano o un fragmento del mismo comprendido por: (Pág. 34, Reiv 9, 11 y 13).	Un anticuerpo anti-GM-CSF aislado o un fragmento del mismo que se une a GM-CSF (Pág. 100, Reiv. 16 y 17)
Un VH CDR1 de ID de SEC NO: 1, una VH CDR2 de ID de SEC NO: 2, una VH CDR3 de ID de SEC No: 3,	La región variable de cadena pesada con un CDR que comprende la secuencia que se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 3 a 5 (Pág. 34 Reiv. 11 y 13).	(a) Una región VH CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 11; (b) Una región VH CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 12; y (c) Una región VH CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 (Pág. 100, Reiv. 16).
un VL CDR1 de ID de SEC No: 4, una VL CDR2 de ID de SEC No: 5 y una VL CDR3 de ID de SEC No: 6.	La región variable de cadena ligera con un CDR que comprende la secuencia que se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 6 a 8 (Pág. 34 Reiv. 9 y 13).	(a) Una región VL CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14; (b) Una región VL CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15; y (c) Una región VL CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 (Pág. 100, Reiv. 17).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos monoclonales que se unen a GM-CSF o un fragmento del mismo que antagonizan o neutralizan la actividad de GM-CSF. D1 incluye anticuerpos humanizados preparados, por ejemplo, a partir de anticuerpos monoclonales murinos y anticuerpos monoclonales humanos que pueden producirse a

²<https://patents.google.com/patent/WO2010124163A2/en?q=WO2010124163>

Oficio N° 1003 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002550

partir de ratones transgénicos o mediante presentación en fagos (Pág. 2, Párr. 2). Adicionalmente, el documento D1, también divulga que los anticuerpos monoclonales humanizados se unen a GM-CSF humano con alta afinidad e inhiben la actividad de GM-CSF (Pág. 29, Ejemplo 5). Asimismo, el documento D1 proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo anti-GM-CSF o un fragmento de unión al antígeno del mismo (Pág. 36, Reiv. 25).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo aislado divulgado en el documento D1 consiste en que las secuencias de aminoácidos que comprenden las regiones determinantes de complementariedad (CDR's) tanto de la región variable de la cadena pesada como los CDR's de la región variable de la cadena ligera son diferentes.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, pues el documento D1 ya divulga, anticuerpos monoclonales humanizados que se unen a GM-CSF humana con alta afinidad, en donde la determinación de la afinidad de los anticuerpos del documento D1, al igual que la de los anticuerpos de la solicitud se llevó a cabo mediante un ensayo Biacore arrojando constantes de disociación (K_D) en el orden de 10^{-10} M (Pág. 29, Ejemplo 5, Tabla 7, Figura 6) es decir, en el mismo rango de afinidad obtenido por en los anticuerpos de la solicitud. Así mismo, los anticuerpos del documento D1 al igual que los anticuerpos de la solicitud bloquean el crecimiento de células TF-1 mediado por GM-CSF (Pág. 30, Párr. 1, Tabla 8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener un anticuerpo anti-GM-CSF humana alternativo al ya conocido en D1?

Sin embargo, un proceso para producir un anticuerpo monoclonal que se une a GM-CSF que comprende analizar células B de un donante y recuperar un anticuerpo monoclonal que neutraliza GM-CSF, ya había sido divulgado en el documento D2, que enseña un anticuerpo monoclonal humano anti-GM-CSF que exhibe una fuerte unión a GM-CSF humano con K_D de 38,9 pM, mediante análisis de afinidad de unión por Biacore (Pág. 94 y 95, Ejemplo 7, Tabla 1) y presenta actividad neutralizante (Pág. 15, Párr. [0171]). Asimismo, en determinadas realizaciones, los anticuerpos son biespecíficos o multiespecíficos, por lo que presentan especificidad de unión para dos epítomos diferentes (Pág. 28, Párr. [0235]).

Adicionalmente, el documento D2 proporciona una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo descrito y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 4, Párr. [0119]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia seguiría la metodología divulgada en el documento D2, para obtener un anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une a GM-CSF humana como el descrito en D1, y llegaría así al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 19 y 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo aislado o fragmento del mismo que se une específicamente a GM-CSF humana de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo



Oficio N° 1003 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002550

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008141391	1 a 19 y 26	Nivel Inventivo
D2	WO2010124163	1 a 19 y 26	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.

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° 1003 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002550

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0002550		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CN2017/102057		18 de septiembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
19 de septiembre de 2016				X					
Solicitante									
I-MAB BIOPHARMA CO. LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	20 a 25	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 19 y 26
Palabras clave utilizadas	- SEQ ID NO: 1 – 6. - SEQ ID NO: 11, 14, 17, 19 y 22 (The Lens). - GM-CSF antibody - GM-CSF
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/24, C12N 15/13, A61K 39/395, A61P 29/00, A61P 35/00, A61P 37/02, A61P 35/02, A61P 19/02, G01N 33/577, G01N 33/68

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	15063785	19/03/2015	-	-	A
	NC2016/0003891	04/11/2016	-	-	A
ISA EPO	WO2008064321	29/08/2008	-	-	A
	WO2010124163	28/10/2010	1 a 19 y 26	Pág 100, Reiv. 16 y 17; (Pág. 2, Párr. [0105]; Pág. 15, Párr. [0171]; Pág. 28, Párr. [0235]; Pág. 94 y 95, Ejemplo 7, Tabla 1.	Y
	WO2010071923	01/07/2010	-	-	A
	WO2015028657	05/03/2015	-	-	A
	WO2014044768	27/03/2014	-	-	A
	WO2007092939	16/08/2007	-	-	A
	WO2008141391	27/11/2008	1 a 19 y 26	Pág. 34, Reiv 9, 11 y 13; Pág. 2, Párr. 2; Pág. 29, Ejemplo 5; Pag. 36, Reiv. 25; Pág. 29, Ejemplo 5, Tabla 7, Figura 6; Pág. 30, Párr. 1, Tabla 8.	Y
EPO	US8268311	18/09/2012	-	-	A
	WO2014138862	18/09/2014	-	-	A
	EP2535353	12/11/2008	-	-	A
	WO2011153592	15/12/2011	-	-	A
	US2014065163	06/03/2014	-	-	A

Oficio N° 1003 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0002550

	Constantinescu, C. S., <i>et al.</i>	01/08/2015	-	-	A
	Puljic, R, <i>et al.</i>	28/02/2007	-	-	A
	Krinner, E. M., <i>et al.</i>	01/02/2007	-	-	A
	Shiomi, A., <i>et al.</i>	05/07/2016	-	-	A
	Hamilton, J. A.	01/08/2002	-	-	A
USPTO	US20100291075	18/11/2010	-	-	A
Patbase	JP3155798	03/07/1991	-	-	A
	US20080171038	17/07/2008	-	-	A
	US20090053213	26/02/2009	-	-	A
	US20090274706	05/11/2009	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Constantinescu, C. S., <i>et al.</i> (2015).Randomized phase 1b trial of MOR103, a human antibody to GM-CSF, in multiple sclerosis. <i>Neurology - Neuroimmunology & Neuroinflammation</i> . Vol. 2, No. 4, Page e117, 1-12. http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000117				
	Puljic, R, <i>et al.</i> (2007). Lipopolysaccharide-induced lung inflammation is inhibited by neutralization of GM-CSF. <i>European Journal of Pharmacology</i> . Vol. 557, No. 2-3, Pages 230-235. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.023				
	Krinner, E. M., <i>et al.</i> (2007). A human monoclonal IgG1 potently neutralizing the pro-inflammatory cytokine GM-CSF. <i>Molecular Immunology</i> . Vol. 44, No. 5, Pages 916-925. http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2006.03.020				
	Shiomi, A., <i>et al.</i> (2016). GM-CSF as a therapeutic target in autoimmune diseases. <i>Inflammation and Regeneration</i> . Vol. 36, No. 8, Pages 1-9. http://dx.doi.org/10.1186/s41232-016-0014-5				
	Hamilton, J. A. (2002). GM-CSF in inflammation and autoimmunity. <i>Trends in Immunology</i> . Vol. 23, No. 8, Pages 403 – 408. http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4906(02)02260-3				
(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: 07/08/2020					
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero					