

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1004 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004469

Señores
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,
CYTOMX THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS ANTI ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA-4) ACTIVABLES Y SUS USOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/059740

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de noviembre de 2017.

PRIORIDAD: US 62/417,212 03 de noviembre 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 27 del radicado N° NC2019/0004469 del 30 de abril de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos anti-CTLA-4 mejorados, tales como formas modificadas de ipilimumab, con toxicidad reducida, pero con eficacia antitumoral comparable.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables que comprenden una cadena pesada que comprende un dominio VH y una cadena liviana que comprende un resto enmascarador (MM), un resto escindible (CM), y un dominio VL. Tales anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables tienen actividad de unión a CTLA-4 en el microambiente tumoral, donde el resto enmascarador se elimina por escisión proteolítica del resto escindible por proteasas específicas del tumor, pero exhiben una unión muy reducida a CTLA-4 fuera del tumor. De esta manera los anticuerpos anti-CTLA-4 humanos activables de la invención retienen actividad antitumoral mientras que reducen los efectos secundarios asociados con actividad anti-CTLA-4 fuera del tumor.

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

El objeto de las reivindicaciones 24 a 27 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez reclaman un método de reducción de la actividad de CTLA-4 o un método de tratamiento, alivio de un síntoma o el retraso de la progresión de un cáncer, el cual comprende la administración de una composición farmacéutica a un paciente.



Oficio N° 1004 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004469

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° NC2019/0004469 el 30 de abril de 2019, tituló la invención como: “ANTICUERPOS ANTI ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA-4) ACTIVABLES Y SUS USOS”. 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: “ANTICUERPO ANTI-CTLA-4 HUMANO ACTIVABLE IPILIMUMAB QUE COMPRENDE UN RESTO ENMASCARADOR Y UN RESTO ESCINDIBLE”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, porque se refiere a un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable caracterizado por que: “(...) comprende: (b) un resto escindible (CM); y (c) un resto enmascarador (MM)”, sin embargo, dichos “restos” no se encuentran definidos por sus características técnicas estructurales, por lo que comprenden un sin número de moléculas que actúen como restos escindibles y enmascaradores, y que no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante referir la secuencia de aminoácidos de dichas moléculas SEQ ID NO en la reivindicación independiente.
- Las reivindicaciones 2 y 4 a 8, no son claras, porque definen los restos escindibles (CM) y enmascaradores (MM), empleando los términos “YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63, YV64, YV65, y YV66” y “2001, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012, 3001, 3006, 3007, 3008, 3009, 3011, y 3012”, que corresponden a denominaciones arbitrarias establecidas por el solicitante durante el desarrollo de la invención y hacen referencia a elementos de la descripción. Se sugiere eliminar estas referencias y definir los elementos mediante su SEQ ID NO., de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 12 y 13 no son claras, porque reclaman un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable caracterizado porque “comprende un segundo péptido ligador (LP2)” y “el LP1 y LP2 no son idénticos entre sí”, sin embargo, dichos péptidos ligadores no se encuentran definidos por sus características técnicas estructurales, por lo que comprenden un sin número de péptidos que actúen como ligadores. Se sugiere al solicitante definir la secuencia de aminoácidos de dichas moléculas mediante su SEQ ID NO., lo anterior teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486)

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). Dado que la solicitud reclama un anticuerpo ipilimumab activable que comprende cualquier secuencia de aminoácidos para los restos enmascaradores y escindibles, sin embargo el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 10 – Radicado No. NC2019/0004469 del 30 de abril de 2019) solo presenta el desarrollo concreto y explícito



Oficio N° 1004 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004469

mediante pruebas técnicas para un anti-CTLA-4 ipilimumab que comprende como resto enmascarador una de las SEQ ID NO., relacionadas en la Tablas 4 y 5 (Págs. 69 a 71 y 78 a 79) y como resto escindible una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 297 a 312 y 320 a 323 (Ej. 3, Págs. 118 - 119).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de noviembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010081173	“Modified antibody compositions, methods of making and using thereof”	15 de julio de 2010

El documento D1¹ divulga anticuerpos modificados que contienen un anticuerpo o fragmento de anticuerpo (AB) modificado con un resto de enmascarador (MM). Dichos anticuerpos modificados se pueden acoplar además a un resto escindible (CM), dando como resultado anticuerpos activables (AA), en los que el CM es capaz de escindir, reducirse o modificarse. Adicionalmente, se proporcionan métodos para la fabricación y uso de tales anticuerpos modificados y anticuerpos activables (Resumen).

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

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable caracterizado porque comprende: (i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y (ii) una cadena liviana que comprende: (a) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562); (b) un resto escindible (CM); y (c) un resto enmascarador (MM), donde la cadena liviana tiene la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VL.”* (Radicado N° NC2019/0004469 del 30 de abril de 2019).

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

Características esenciales	D1
----------------------------	----

¹<https://patents.google.com/patent/WO2010081173A2/en?q=WO2010081173>

Oficio N° 1004 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004469

Un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable que comprende: (i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y (ii) una cadena liviana que comprende: (a) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562);	Un anticuerpo activable (AA) que comprende: (a) Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo (AB), donde el AB es ipilimumab (anti-CTLA-4) (Pág. 110 Reiv. 26), capaz de unirse específicamente a su diana (CTLA-4) (Pág. 6, Párr. [0050]),
(b) un resto escindible (CM); y	(c) un resto escindible (CM) (Pág. 115, Reiv 104) y,
(c) un resto enmascarador (MM), donde la cadena liviana tiene la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VL.	(b) acoplado a un resto enmascarador (MM). Donde el AA presenta una disposición desde una región terminal amino (N) hasta una región terminal carboxilo (C): (MM) – (CM) – (AB) (Pág. 17, [00127]).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que divulga un anticuerpo activable (AA) que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo (AB), capaz de unirse específicamente a su diana; acoplado a un resto enmascarador (MM), capaz de inhibir la unión específica del AB a su diana; y a su vez, acoplado a un resto escindible (CM), capaz de ser escindido específicamente por una enzima (Pág. 7, Párr. [0054]); que se selecciona del grupo legumaina, plasmina, TMPRSS-3/4, MMP9, MT1-MMP, catepsina, caspasa, elastasa de neutrófilos humanos, beta-secretasa, uPA o PSA (Pág. 4, Párr. [0031]). Además, en una realización, el AB es o se deriva de ipilimumab (Pág. 7, Párr. [0055]), el cual corresponde al mismo anti-CTLA-4 descrito en la presente solicitud (Pág. 112, Ejemplo 1, Líneas 5 a 9), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el anticuerpo activable AA presenta una disposición desde una región terminal amino (N) hasta una región terminal carboxilo (C): (MM) – (CM) – (AB) (Pág. 17, [00127]). En algunas realizaciones, el AA comprende además dos péptidos enlazadores, en donde el primer péptido se ubica entre el MM y el CM y el segundo péptido se ubica entre el AB y el resto MM (Pág. 5, Párr. [0034]) y puede comprender un espaciador que hace más accesible para el reconocimiento por la enzima el resto escindible (Pág. 43, Párr. [0233]) Asimismo, en algunas realizaciones el AA proporcionado comprende además un resto detectable o un agente conjugado con el AB (Pág. 5, [0035]).

El documento D1 sugiere que los AA pueden proporcionar una toxicidad reducida y/o efectos secundarios adversos que de otro modo podrían resultar de la unión del AB en sitios sin tratamiento si el AB no estuviera enmascarado o inhibido para unirse a su diana (Pág. 16, Párr. [00121]).

Además, D1 proporciona composiciones farmacéuticas que comprende: un anticuerpo o fragmento de anticuerpo (AB), capaz de unirse específicamente a su diana; y un excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 6, Párr. [0061]). Así como también, proporciona construcciones de ácidos nucleicos que incluyen las secuencias que codifican los AA, estas incluyen vectores de construcciones virales y/o no virales, incluidos plásmidos, que proporcionan la replicación de un ADN codificante de AA capaces de expresarse en una célula huésped procariota o eucariota (Pág. 48, Párrs.

Oficio N° 1004 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004469

[00262] y [00263]).

Las reivindicaciones dependientes 3 y 9 a 23 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: “El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63, YV64, YV65, y YV66.” (Radicado N° NC2019/0004469 del 30 de abril de 2019).

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

Características esenciales	D1
Un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable caracterizado porque:	Un anticuerpo activable (AA) donde este es ipilimumab (anti-CTLA-4) (Pág. 110 Reiv. 26).
el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63, YV64, YV65, y YV66	Acoplado a un resto de enmascarador (MM) (Pág. 115, Reiv 104).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga un anticuerpo activable (AA) que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo (AB), capaz de unirse específicamente a su diana, donde el AB es ipilimumab (anti-CTLA-4) (Pág. 110 Reiv. 26); este se encuentra acoplado a un resto enmascarador (MM), capaz de inhibir la unión específica del AB a su diana; y a su vez, acoplado a un resto escindible (CM), capaz de ser escindido específicamente por una enzima (Pág. 7, Párr. [0054]).

La diferencia entre el anticuerpo activable anti-CTLA-4 divulgado en D1 y la invención definida en la reivindicación 2 consiste en que el anticuerpo de la presente solicitud, comprende el resto enmascador (MM) que se selecciona del grupo que consiste en: YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63, YV64, YV65, y YV66.

No se evidencia un efecto técnico asociado a los restos enmascaradores mencionados en la solicitud, toda vez que estos no se encuentran definidos mediante sus características técnicas estructurales, es decir, mediante sus secuencias completas de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO).

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

Sin embargo, el documento D1 ya menciona un procedimiento para el análisis y aislamiento de restos enmascaradores (MM) para un anti-CTLA-4, donde los restos enmascaradores se aislaron de una biblioteca combinatoria de 1010 péptidos aleatorios de 15 residuos de aminoácidos (Pág. 80, Ejemplo 10, Párr. [00391]). Dicho MM acoplado al anticuerpo ipilimumab (AB) genera un anticuerpo activable, en donde los restos MM pueden inhibir la unión de este al antígeno CTLA-4 (Pág. 13, Párr. [0110]; Pág. 2, Párr. [0013]), y a su vez, acoplado a un resto escindible (CM), cuando este es escindido por un agente de escisión, por ejemplo, por una proteasa y/o el enlace disulfuro cisteína-cisteína, da como resultado un estado escindido que permite la unión del anticuerpo al

Oficio N° 1004 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004469

antígeno, en tanto que, en un estado no escindido, en presencia del objetivo, la unión del anticuerpo al antígeno es inhibida por el MM (Pág. 20, Párr. [00136]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia llevaría a cabo un proceso para obtener un anti-CTLA-4 activable como el divulgado en el documento D1, y llegaría así al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 4 a 8 tampoco cumplen con el requisito de 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	WO2010081173	1, 3, 9 a 23	Novedad
		2 y 4 a 8	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° 1004 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004469

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad								
NC2019/0004469		1°	X	2°		3°		Revoca		
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)								
PCT/US2017/059740		2 de noviembre de 2017								
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación				
03 de noviembre de 2016				X						
Solicitante										
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, CYTOMX THERAPEUTICS, INC.										
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:										
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	24 a 27	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA										
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 23.						
Palabras clave utilizadas				- Anti-CTLA-4 - Activatable Anti-human CTLA-4 - Masking moiety (MM) - Cleavable moiety (CM) - Anti-tumor activity - SEQ ID NO: 557-562, 345, 563-565.						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/28, C07K 19/00, A61K 39/395, A61P 35/00					
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	06096932	26/09/2006	-	-				A		
	NC2017/0013398	26/12/2017	-	-				A		
ISA	WO2010081173	15/07/2010	1, 3 y 9 a 23	Pág. 110, Reiv. 26; Pág. 6, Párr. [0050]; Pág. 115, Reiv 104; Pág. 17, [00127]; Pág. 7, Párr. [0054]; Pág. 4, Párr. [0031]; Pág. 7, Párr. [0055]; Pág. 17, [00127]; Pág. 5, Párr. [0034] y [0035]; Pág. 6, Párr. [0061]; Pág. 48, Párrs. [00262] y [00263]; Pág. 16, Párr. [00121]; Pág. 80, Ejemplo 10, Párr. [00391]; Pág. 13, Párr. [0110]; Pág. 2, Párr. [0013] Pág. 20, Párr. [00136].				X		
			2 y 4 a 8					Y		
		WO2016149201	22/09/2016	-	-				A	
		EP3059319	07/10/2014	-	-				A	
		WO2016115275	21/07/2016	-	-				A	
Patbase	US2002086014	04/07/2002	-	-				A		
	US2009304719	10/12/2009	-	-				A		
	US2015079088	19/03/2015	-	-				A		
	US2015087810	26/03/2015	-	-				A		
⁽²⁾ Categorías de documentos citados										
"A" Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					"T" Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o					

Oficio N° 1004 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004469

“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.	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: 12/08/2020	
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero	