

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

Señor(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “NUEVAS MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS CAPACES DE UNIRSE ESPECÍFICAMENTE A CD40 Y A FAP.”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/058384

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de abril de 2018.

PRIORIDAD(ES): EP 17164725.8 4 de abril de 2017.

EP 18158751.0 27 de febrero de 2018.

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 11 de octubre de 2019, bajo el número NC2019/0011335, 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 26 del radicado N° NC2019/0011335 del 11 de octubre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos agonistas de CD40 eficaces que sean capaces de inducir y potenciar respuestas inmunitarias endógenas eficaces frente al cáncer y que actúen preferentemente sobre un solo tipo de células.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona moléculas de unión a antígeno biespecíficas, que comprenden (a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD40 y (b) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana y métodos para producir dichas moléculas.

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° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0009432 el 29 de agosto de 2019, tituló la invención como: “NUEVAS MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS CAPACES DE UNIRSE ESPECÍFICAMENTE A CD40 Y A FAP.”. Este título contiene el término “nuevo”, lo cual es un adjetivo que no determina el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS CAPACES DE UNIRSE ESPECÍFICAMENTE A CD40 Y A FAP”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El objeto de la reivindicación 1 no es claro porque menciona “(a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (b) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana”, lo cual no determina el alcance de la materia reclamada. Se aclara al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales de la molécula biespecífica; características funcionales y estructurales de cada dominio, es decir, el antígeno al cual se une y las 3 CDRs con sus respectivas SEQ ID NO, según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

El objeto de las reivindicaciones 2, 17 no es claro porque menciona “una región Fc compuesta de una primera y una segunda subunidad capaces de asociarse de manera estable”, “en donde la región Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad de unión del anticuerpo a un receptor de Fc y/o la función efectora”, lo cual es considerado un resultado a alcanzar y no caracteriza estructuralmente la región Fc. Se sugiere incluir las mutaciones posiciones y aminoácidos sustituidos que producen dichos resultados a alcanzar según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

El objeto de las reivindicaciones 6 a 16 no es claro porque menciona “de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 (...) un 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos”, “La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7”, “de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 11”, por lo tanto, no es claro el alcance del objeto reclamado, dado que, la reivindicación independiente no contiene las características técnicas esenciales. Se sugiere que dicha reivindicación sea dependiente de la reivindicación que caracterice la molécula biespecífica por medio de las características funcionales y estructurales de cada dominio, es decir, el antígeno al cual se une y las 3 CDRs con sus respectivas SEQ ID NO.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona “cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 (...) y una región variable de cadena ligera (VLFAP) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente un 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18”, por lo anterior, se evidencia incoherencia ya que la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14 (RASQSVRSYLA) de la reivindicación 5 no está comprendida en la SEQ ID NO: 18. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

El objeto de la reivindicación 24 no es claro porque menciona “Una célula hospedadora”, lo cual no determina que el objeto es la línea celular la cual es producida “in vitro”. Por lo tanto, se sugiere encabezar la reivindicación como “Una línea celular”.

El objeto de la reivindicación 25 no es claro porque menciona “Un método para producir una molécula de unión a antígeno biespecífica”. Se sugiere incluir en el encabezado que



Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

dicho método es “*in vitro*”, es decir, “*Un método in vitro para producir una molécula de unión a antígeno biespecífica*”.

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

La descripción de la invención debe ser clara y completa, de manera que una persona versada en la materia pueda ejecutarla. No se evidencia en el capítulo descriptivo una molécula de unión biespecífica, que comprenda a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (b) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, donde este último dominio se una a cualquier antígeno de una célula diana. Por lo anterior, no es posible que una persona versada en la materia pueda reproducir la invención con cualquier dominio. Cabe aclarar que, el solicitante desarrollo anticuerpos biespecíficos donde el segundo dominio se une específicamente a FAP, por lo tanto, obtuvo la molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende: (a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP donde la región variable de cadena pesada (VH FAP) comprende (i) la CDRH1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera (VL FAP) que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8 o molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende: (a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP donde la región variable de cadena pesada (VH FAP) comprende (i) la CDRH1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12 y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y una región variable de cadena ligera (VLFAP) que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15 y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16. Es importante, señalar que cualquier modificación no deberá ampliar el alcance de la material divulgada inicialmente.

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 moléculas de unión biespecíficas que comprenden un dominio de unión a CD40 y un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento Wyzgol, A., *et al. The Journal of Immunology* (Figs. 6A y 7).

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

Grupo inventivo 1: Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende: (a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP donde la región variable de cadena pesada (VH FAP) comprende (i) la CDRH1 que comprende la



Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera (VL FAP) que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8; el polinucleótido que codifica dicha molécula, el vector de expresión que comprende el polinucleótido, la célula hospedera que comprende el polinucleótido o el vector, la composición farmacéutica que comprende la molécula y el método para producir dicha molécula biespecífica (Reivs. 1 a 26 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende: (a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP donde la región variable de cadena pesada (VH FAP) comprende (i) la CDRH1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12 y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y una región variable de cadena ligera (VLFAP) que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15 y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16; el polinucleótido que codifica dicha molécula, el vector de expresión que comprende el polinucleótido, la célula hospedera que comprende el polinucleótido o el vector, la composición farmacéutica que comprende dicha molécula biespecífica y el método para producir dicha molécula biespecífica (Reivs. 1 a 26 parcialmente).

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

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

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

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de abril de 2017 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
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

D1	WO2014/207064	“Bispecific molecules capable of specifically binding to both CTLA-4 and CD40”	31 de diciembre de 2014
D2	Wyzgol, A., et al. <i>The Journal of Immunology</i>	“Trimer Stabilization, Oligomerization, and Antibody-Mediated Cell Surface Immobilization Improve the Activity of Soluble Trimers of CD27L, CD40L, 41BBL, and Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand”	01 de agosto de 2009
D3	WO2012020006	“Anti-FAP antibodies and methods of use”	16 de febrero de 2012
D4	WO2012130831	“Antibody Fc variants”	04 de octubre de 2012
D5	WO2010/145792	“Bispecific antigen binding proteins”	23 de diciembre de 2010

El documento D1¹ divulga moléculas biespecíficas que se unen específicamente a CTLA-4 y CD40 (Resumen).

El documento D2² divulga moléculas de unión biespecíficas que comprenden un dominio de unión a CD40 (CD40L) y un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP, el cual es expresado en células (Figs. 6A y 7).

El documento D3³ divulga anticuerpos anti-FAP (Resumen).

El documento D4⁴ divulga variantes de fragmento cristalizante (Fc) de los anticuerpos (Resumen).

El documento D5⁵ divulga anticuerpos biespecíficos de unión a antígeno, métodos de producción y composiciones farmacéuticas que contienen dichos anticuerpos (Resumen).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (b) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana.” (Radicado N° NC2019/0011335 del 11 de octubre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende	Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (Reivs. 1 a 19, Ejs. 7, 12 a 14)
(a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y	un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (Reivs. 1 a 19, Ejs. 7, 12 a 14)
(b) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana	un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, es decir, CTLA-4 (Reivs. 1 a 19, Ejs. 7, 12 a 14)

¹ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2014207064>

² Wyzgol, A., et al. (2009). Trimer Stabilization, Oligomerization, and Antibody-Mediated Cell Surface Immobilization Improve the Activity of Soluble Trimers of CD27L, CD40L, 41BBL, and Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand. *The Journal of Immunology*.183 (3) 1851-1861. Recuperado de: <https://www.jimmunol.org/content/183/3/1851.long>

³ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012020006&tab=PCTBIBLIO>

⁴ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012130831&tab=PCTBIBLIO>

⁵ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2010145792&tab=PCTBIBLIO>

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la molécula de unión biespecífica de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona polinucleótidos que codifican la molécula de unión biespecífica, vectores de expresión (Págs. 33 a 46), composiciones farmacéuticas que comprenden la molécula biespecífica (Págs. 49 a 50), un método para la producción de dicha molécula (Pág. 3). Asimismo, divulga una variante de una región Fc se une típicamente a receptores Fc, como FcγR y / o receptor Fc neonatal (FcRn) con una afinidad alterada que proporciona una función y / o semivida mejorada del polipéptido. La vida media puede aumentar o disminuir en relación con la vida media de un polipéptido que comprende una región Fc nativa (Pág. 9).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4, 17, 22 a 26 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 1 consiste en: *“Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (b) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana.”* (Radicado N° NC2019/0011335 del 11 de octubre de 2019).

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

Características esenciales	D2
Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende	Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (Figs. 6A y 7)
(a) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y	un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (Figs. 6A y 7)
(b) al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana	un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP (Figs. 6A y 7)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la molécula de unión biespecífica de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D2 menciona la producción y purificación de las proteínas recombinantes y vectores de expresión (Págs. 1852, 1854).

Las reivindicaciones dependientes 3, 4, 23 a 25 tampoco cumplen con el requisito de novedad

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 5 consiste en: *“La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP comprende (a) una región variable de cadena pesada (VHFAP) que comprende (i) la CDRH1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera (VLFAP) que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y*

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

(vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8 (...)”
(Radicado N° NC2019/0011335 del 11 de octubre de 2019).

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

Características esenciales	D2	D3
Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende	Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (Figs. 6A y 7)	Anticuerpo anti-FAP
al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y	un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (Figs. 6A y 7)	No menciona
al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, en donde el dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP comprende (a) una región variable de cadena pesada (VHFAP) que comprende (i) la CDRH1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera (VLFAP) que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8	un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP (Figs. 6A y 7)	SEQ ID NOs: 205 y 209. (Reivs. 1 a 7) (Las SEQ ID NOs: 205 y 209 comprenden las secuencias SEQ ID NO: 1 a 8, es decir, las 6CDRs de la solicitud (Ver Figuras 1 y 2)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga una molécula de unión a antígeno biespecífica que comprenden un dominio de unión a CD40 (CD40L) y un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP, el cual es expresado en células (Figs. 6A y 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y molécula de unión a antígeno biespecífica divulgado de D2 consiste en las secuencias específicas de dominio de unión a FAP, es decir, las secuencias de los 6 CDRs SEQ ID NO: 1 a 8.

No se evidencia un efecto asociado al incluir las secuencias de los 6 CDRs del anticuerpo anti-FAP, es decir, las SEQ ID NO: 1 a 8.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula de unión a antígeno biespecífica conocida en D2 con el fin de obtener molécula biespecífica alternativa?

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

Sin embargo, el incluir secuencias de CDRs de anticuerpos anti-FAP para obtener la molécula biespecífica, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a anticuerpos anti-FAP capaces de unirse a la proteína de activación de fibroblastos, donde el anticuerpo comprende las secuencias SEQ ID NO: 205 y 209 (Reivs. 1 a 7), que a su vez tienen las secuencias de las 6 CDRs reclamadas en la solicitud, es decir, las SEQ ID NO: 1 a 8 (Ver Figuras 1 y 2).

>WO_2012_020006_A2_299¶

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS[REDACTED]SHAMS[REDACTED]WVRQAPGKLEWVS[REDACTED]AIWASGEQYYADSVKG[REDACTED]RFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK[REDACTED]GWLGNFDYWGQGT[REDACTED]LVTVSS¶

Figura 1. Secuencia SEQ ID NO: 299 del documento D3 que comprende la SEQ ID NO: 3 [REDACTED]SHAMS, la SEQ ID NO: 4 [REDACTED]AIWASGEQYYADSVKG y la SEQ ID NO: 5 [REDACTED]GWLGNFDY de la solicitud.

>WO_2012_020006_A2_205¶

EIVLTQSPGTL[REDACTED]SLSPGERATLSC[REDACTED]RASQSVRSYLA[REDACTED]AWYQQKPGQAPRLLI[REDACTED]GASTRAT[REDACTED]GIPDRFSGSGSGTDF
LTISRLEPEDFAVYYC[REDACTED]QQGQVIPPT[REDACTED]FGQGTKVEIK·¶

Figura 2. Secuencia SEQ ID NO: 205 del documento D3 que comprende la SEQ ID NO: 6 [REDACTED]RASQSVRSYLA, la SEQ ID NO: 7 [REDACTED]GASTRAT y la SEQ ID NO: 8 [REDACTED]QQGQVIPPT de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las secuencias de las 6 CDRs de los anticuerpos anti-FAP del documento D3 en la molécula de unión a antígeno biespecífica de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el anticuerpo comprende una región Fc (Reivs. 9 a 22), donde los anticuerpos con función efectora reducida incluyen aquellos con sustitución de uno o más residuos de la región Fc en las posiciones 238, 265, 269, 270, 297, 327 y 329. Dichos mutantes Fc incluyen mutantes Fc con sustituciones en dos o más de las posiciones de aminoácidos 265, 269, 270, 297 y 327, incluido el mutante Fc denominado "DANA" con sustitución de los residuos 265 y 297 por alanina. En determinadas realizaciones, una variante de anticuerpo comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos que mejoran la ADCC, por ejemplo, sustituciones en las posiciones 298, 333 y / o 334 de la región Fc (Págs. 57 a 59). Asimismo, divulga polinucleótidos que codifican el anticuerpo, vectores de expresión, composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo, un método para la producción de dicha molécula (Reivs. 27 a 40).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula biespecífica de la reivindicación 5, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 18 consiste en: *"La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17, en donde la región Fc es (i) de subclase IgG1 humana con las mutaciones L234A, L235A y P329G (numeración según el índice de EU de Kabat) o (ii) de subclase IgG1 de ratón con las mutaciones de aminoácidos D265A y P329G (numeración según el índice de EU de Kabat)."* (Radicado N° NC2019/0011335 del 11 de octubre de 2019).

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D4
Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende	Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (Figs. 6A y 7)	Anticuerpos que comprenden
al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y	un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (Figs. 6A y 7)	No menciona
al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana.	un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP (Figs. 6A y 7)	No menciona
una región Fc; en donde la región Fc es (i) de subclase IgG1 humana con las mutaciones L234A, L235A y P329G (numeración según el índice de EU de Kabat) o (ii) de subclase IgG1 de ratón con las mutaciones de aminoácidos D265A y P329G (numeración según el índice de EU de Kabat).	No menciona	un dominio Fc que comprende las mutaciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G ("P329G LALA") (Reivs. 1 a 12, Fig.1)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 18 porque divulga una molécula de unión a antígeno biespecífica que comprenden un dominio de unión a CD40 (CD40L) y un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP, el cual es expresado en células (Figs. 6A y 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 18 y molécula de unión a antígeno biespecífica divulgado de D2 consiste en que la solicitud menciona que la región Fc es (i) de subclase IgG1 humana con las mutaciones L234A, L235A y P329G (numeración según el índice de EU de Kabat) o (ii) de subclase IgG1 de ratón con las mutaciones de aminoácidos D265A y P329G (numeración según el índice de EU de Kabat).

El efecto que se logra al incluir las mutaciones L234A, L235A y P329G (numeración según el índice de EU de Kabat) o (ii) las mutaciones de aminoácidos D265A y P329G en la región Fc es que se reduce la unión al receptor de Fcγ de un dominio Fc de IgG humana.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula de unión a antígeno biespecífica conocida en D2 con el fin de reducir la unión al receptor de Fcγ de un dominio Fc de IgG humana?

Sin embargo, el incluir la combinación de sustituciones de aminoácidos "P329G LALA" para obtener variantes de regiones Fc, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a anticuerpos que presentan dichas mutaciones en la región Fc, con el fin de suprime prácticamente por completo la unión al receptor de Fcγ de un dominio Fc de IgG1 humana (Reivs. 1 a 12, Fig.1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las mutaciones en la región Fc del documento D4 en la molécula de unión a antígeno biespecífica de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 18. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D4 menciona métodos para preparar dichos dominio Fc

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

mutantes y métodos para determinar sus propiedades, tales como unión a receptor de Fc o funciones efectoras (Pág. 10).

La reivindicación 19 consiste en: “La molécula de unión a antígeno biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la molécula de unión a antígeno biespecífica comprende (a) al menos dos fragmentos Fab capaces de unirse de manera específica a CD40 conectados a una región Fc y (b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP conectado al extremo C-terminal de la región Fc.” (Radicado N° NC2019/0011335 del 11 de octubre de 2019).

Tabla 5. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D5
Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende	Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende (Figs. 6A y 7)	Una molécula de unión a antígeno biespecífica, que comprende
al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y	un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a CD40 y (Figs. 6A y 7)	No menciona
al menos un dominio de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana.	un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP (Figs. 6A y 7)	No menciona
(a) al menos dos fragmentos Fab capaces de unirse de manera específica a CD40 conectados a una región Fc y (b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP conectado al extremo C-terminal de la región Fc	No menciona	al menos dos fragmentos Fab y un dominio de unión a antígeno conectado al extremo C-terminal de la región Fc (Figs. 3 a-c, 4 a-c, 5 a 7, reivs. 1 a 7).

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque divulga una molécula de unión a antígeno biespecífica que comprenden un dominio de unión a CD40 (CD40L) y un agente de unión a antígeno capaz de unirse a FAP, el cual es expresado en células (Figs. 6A y 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 19 y molécula de unión a antígeno biespecífica divulgado de D2 consiste en que la solicitud menciona que dicha molécula comprende (a) al menos dos fragmentos Fab capaces de unirse de manera específica a CD40 conectados a una región Fc y (b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP conectado al extremo C-terminal de la región Fc.

No se evidencia un efecto asociado al incluir (a) al menos dos fragmentos Fab capaces de unirse de manera específica a CD40 conectados a una región Fc y (b) un dominio de unión a antígeno capaz de unirse de manera específica a FAP conectado al extremo C-terminal de la región Fc

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula de unión a antígeno biespecífica conocida en D2 con el fin de obtener molécula biespecífica alternativa?

Sin embargo, el incluir al menos dos fragmentos Fab y un dominio de unión a antígeno conectado al extremo C-terminal de la región Fc, ya está divulgado en el documento D5 que se refiere a diferentes formatos de anticuerpos biespecíficos (Figs. 3 a-c, 4 a-c, 5 a 7, reivs. 1 a 7).

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir dos fragmentos Fab y un dominio de unión a antígeno conectado al extremo C-terminal de la región Fc del documento D5 en la molécula de unión a antígeno biespecífica de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D5 menciona que los anticuerpos de la subclase IgG4 muestran un nivel reducido de unión a receptor de Fe (FcγRIIIa), los anticuerpos de otras subclases de IgG muestran un nivel fuerte de unión. Sin embargo, Pro238, Asp265, Asp270, Asn297 (pérdida del carbohidrato de Fe), Pro329, Leu234, Leu235, Gly236, Gly237, Ile253, Ser254, Lys288, Thr307, Gln311, Asn434 e His435 son residuos que, en caso de alterarse, también proporcionan un nivel reducido de unión de Fe. En una realización, una proteína de unión a antígeno según la invención presenta un nivel reducido de unión a FcR en comparación con un anticuerpo IgG1, y el anticuerpo parental de longitud completa es, con respecto a la unión de FcR, de la subclase IgG4 o de la subclase IgG1 o IgG2 con una mutación en S228, L234, L235 y/o D265, y/o contiene la mutación PVA236. En una realización, las mutaciones en el anticuerpo parental de longitud completa son S228P, L234A, L235A, L235E y/o PVA236. En otra realización, las mutaciones en el anticuerpo parental de longitud completa son, en IgG4, S228P, y en IgG1, L234A y L235A. Asimismo, divulga que es conocido en el estado de la técnica que la región constante de un anticuerpo se encuentra directamente implicada en la ADCC (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos) y la CDC (citotoxicidad dependiente del complemento) (Págs. 1, 15 a 17).

Las reivindicaciones dependientes 20 y 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula biespecífica de la reivindicación 19, por lo cual se considera que no tienen 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	WO2014/207064	1 a 4, 17, 22 a 26	Novedad
D2	Wyzgol, A., et al. <i>The Journal of Immunology</i>	1, 3, 4, 23 a 25	Novedad
		5 a 16, 18 a 21	Nivel inventivo
D3	WO2012020006	5 a 16	Nivel inventivo
D4	WO2012130831	18	Nivel inventivo
D5	WO2010/145792	19 a 21	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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación



Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0009432		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/058384		3 de abril de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
04/04/2017				x					
Solicitante									
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
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 26
Palabras clave utilizadas	Antibody, CD40, Fibroblast, activation, protein, FAP, mutations, Fc, Pro329, Leu234, Leu235, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, C07K 16/40, A61K 39/00

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⁾
ISA/IP5	WO2014/207064	31/12/2014	1 a 4, 17, 22 a 26	Reivs. 1 a 19, Ejs. 7, 12 a 14.	X
	US2016/045597	18/02/2016	-	-	A
	Wyzgol, A. et al.	01/08/2009	1, 3, 4, 23 a 25	Figs. 6A y 7.	X
			5 a 16, 18 a 21		Y
	WO2014/180754	13/11/2014	-	-	A
	WO2014/023679	13/02/2014	-	-	A
	WO2012/107417	16/08/2012	-	-	A
ISA/IP5/STN/The Lens	WO2012/020006	16/02/2012	5 a 16	SEQ ID NOS: 205 y 209, Reivs. 1 a 40. (Las SEQ ID NOS: 205 y 209 comprenden las secuencias SEQ ID NO: 1 a 8, es decir, las 6CDRs de la solicitud).	Y
Patbase	WO2006/128103	30/11/2006	-	-	A
	WO2010/145792	23/12/2010	19 a 21	Figs. 3 a-c, 4 a-c, 5 a 7, reivs. 1 a 7.	Y
	WO2012/130831	04/10/2012	18	Reivs. 1 a 12, Fig.1.	Y
STN	WO2011/020783	24/02/2011	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			Wyzgol, A., et al. (2009). Trimer Stabilization, Oligomerization, and Antibody-Mediated Cell Surface Immobilization Improve the Activity of Soluble Trimers of CD27L, CD40L, 41BBL, and Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand. <i>The Journal of Immunology</i> .183 (3) 1851-1861. Recuperado de: https://www.jimmunol.org/content/183/3/1851.long		

Oficio N° 11119 de 14 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009432

O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “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: 14/05/2021	
Examinador: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA	