

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16609 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013669

Señor(a)
ARGENX BVBA, UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS ANTI-GARP-TGF-B”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/062251.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de mayo de 2018.
PRIORIDAD: GB 1707561.5 del 11 de mayo de 2017.

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 38 del radicado N° NC2019/0013669 del 04 de diciembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de anticuerpos anti-GARP-TGF- β mejorados capaces de inhibir la liberación del TGF- β y de esa manera modificar la actividad de Treg.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos, y fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que se unen a un complejo de GARP y TGF- β 1, en particular un complejo de la GARP humana y el TGF- β 1 humano.

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

El objeto de las reivindicaciones 31 a 36 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclama un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el TGF- β como el cáncer, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o fragmento de unión.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de la reivindicación 37 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, porque a pesar de que en su preámbulo se hace referencia a un anticuerpo o fragmento de unión, dichas cláusulas se caracterizan únicamente por su uso como un medicamento.



Oficio N° 16609 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013669

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque no define un anticuerpo que se une específicamente a un complejo de GARP y TGF- β 1 humano en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan: (i) la región variable de cadena ligera (VL) y la región variable de cadena pesada (VH); (ii) la cadena pesada y ligera completas; o (iii) las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la VL y la VH. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y en consecuencia debe comprender todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante incluir dichas características técnicas esenciales estructurales en la reivindicación independiente y realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 2, 3, 4, 7, 8, 14, 15, 23 y 25 no son claras, porque no definen un anticuerpo que se une específicamente a un complejo de GARP y TGF- β 1 humano en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos o para el caso de los polinucleótidos, la secuencias de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan: (i) la región variable de cadena ligera (VL) y la región variable de cadena pesada (VH); (ii) la cadena pesada y ligera completas; o (iii) las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la VL y la VH. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación debe ser autosuficiente y en consecuencia debe comprender todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante incluir dichas características técnicas esenciales estructurales en la reivindicación independiente y realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras, porque reclaman un dominio variable de la cadena liviana y de la cadena pesada sin incluir la característica estructural SEQ ID NOs. Se sugiere unificar estas reivindicaciones e incluir las SEQ ID NOs de la VL y VH del anticuerpo o fragmento de unión.
- Las reivindicaciones 3, 4, 5, 6 y 17 no son claras, porque caracterizan el anticuerpo mediante expresiones ambiguas como son “*gran homología humana*”, “*derivado de camélidos*”, “*gran afinidad*” las cuales no caracterizan correctamente las propiedades funcionales o estructurales del anticuerpo. Se recomienda eliminar estas expresiones o reemplazarlas por características estructurales o funcionales que definan correctamente el anticuerpo.
- Las reivindicaciones 7, 8, 14, 15, 17, 18, 20 y 36 no son claras, porque contienen los términos “*al menos*”, “*menor que*” u “*opcionalmente*”, las cuales son imprecisas y no permiten definir el alcance de la solicitud. Por esta razón, se sugiere eliminar o reemplazar estos términos.
- La reivindicación 26 no es concisa, porque reclama información previamente descrita en las reivindicaciones 22 y 24. Se recomienda eliminar esta reivindicación.

Oficio N° 16609 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013669

- La reivindicación 16 no es clara, porque contiene un error tipográfico en el término “*cinomolgo*”. Se sugiere corregir este término.
- La reivindicación 38 no es clara ni presenta sustento en el capítulo descriptivo, debido a que no se define un “kit” en términos de características esenciales, es decir indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido el indicar que el kit se caracteriza porque comprende: “*un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21*”, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

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

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 4 - Radicado N° NC2019/0013669 del 04 de diciembre de 2019) no presenta un desarrollo concreto ni explícito de un kit que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión. Además, no contiene los componentes esenciales de un kit.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de mayo de 2017 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	WO2015/015003	“Anti-GARP protein and uses thereof”	05 de febrero de 2015

El documento D1¹ divulga una proteína de unión al complejo GARP y TGF-β (Pág. 3, Ins. 5-9).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une a un complejo de GARP y TGF-β1 humano, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH), en donde: (...)*” (Radicado N° NC2019/0013669 del 04 de diciembre 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/WO2015015003A1/en?q=wo2015015003>.

Oficio N° 16609 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013669

Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une a un complejo de GARP y TGF-β1 humano, que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH), en donde:	Una proteína de unión al complejo GARP y TGF-β (Pág. 3, Ins. 5-9)
CDR1: SYIID (SEQ ID N°: 4), CDR2: RIDPEDAGTKYAQKFQG (SEQ ID N°: 12), y CDR3: YEWETVVVGDLMEYHEY (SEQ ID N°: 13)	CDR1: SYIID (SEQ ID N°: 13), CDR2: RIDPEDGGTKYAQKFQG (SEQ ID N°: 14), y CDR3: NEWETVVVGDLMEYHEY (SEQ ID N°: 15) (Pág. 5, Ins. 15-20)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una proteína de unión al complejo GARP y TGF-β (Pág. 3, Ins. 5-9) para tratar enfermedades como el cáncer (Pág. 1, Ins. 4-6), este documento también divulga la generación de anticuerpos monoclonales humanos, los cuales son capaces de reconocer la proteína GARP humana sobre la superficie de la célula (Pág. 74, ej. 1, figs. 1 y 7), se demostró que GARP es requerido para activar la producción de TGF-β, por lo tanto el anticuerpo generado previene la producción de TGF-β activo (Págs. 75-76, ej. 2, fig. 2), se determinó la región reconocida por los anticuerpos en la proteína GARP solamente cuando se encuentra unido al complejo, los cuales se unen en la región 101-141 con una Kd de 0.2 nM (Págs. 76-81, ej. 3), ensayos de inhibición de la función celular *in vivo* (Págs. 81-82, fig.6, ej. 4), producción de anticuerpos monoclonales usando la aproximación de inmunización en llamas y caracterización mediante la determinación de Ka, kd y KD con valores de ka 1.25-4.48 x10⁺⁵ (1/Ms), kd 1.21-3.39 x10⁻⁵ (1/s) y KD de 1.59-3.31x10⁻¹¹ (Págs. 83-88, ej. 5, tabla. 4).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo que se une al complejo GARP- TGF-β1 divulgado en el documento D1 consiste en dos mutaciones en los CDRs de la VH.

No se evidencia un efecto técnico asociado al incluir dos mutaciones en los CDRs de la VH, puesto que la reivindicación no define adecuadamente las características técnicas esenciales de la composición reclamada. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo que se une al complejo GARP- TGF-β1 conocido en el documento D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, el incluir dos mutaciones en los CDRs de la VH para obtener el anticuerpo que se une al complejo GARP- TGF-β1, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a la introducción de mutaciones como adiciones, sustituciones o deleciones en las regiones variables de la VH o VL (Pág. 12, Ins. 8-22).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir dos mutaciones en los CDRs de la VH del documento D1 en el anticuerpo que se une al complejo GARP- TGF-β1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el anticuerpo anti-hGARP puede contener dominios CH1, CH2 y CH3 de un anticuerpo humano, en particular IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 (Pág. 41, Ins. 19-21), los cuales pueden contener mutaciones en la región Fc para incrementar o reducir funciones dependientes de la región Fc (Pág. 53, Ins. 23-26), reaccionan de manera cruzada con el complejo de GARP-TGF-β originario de

Oficio N° **16609** de **25 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0013669

cinomologo (Pág. 71, fig. 9, pág. 85, Ins. 16-21), los cuales tienen una velocidad de disociación menor a 5×10^{-4} 1/s (Pág. 88, tabla. 4), tienen una KD menor que $1,7 \times 10^{-9}$ (Pág. 88, tabla. 4), bloquea la liberación del TGF- β activo de las células T reguladoras (Pág. 37, Ins. 22-25), una secuencia de polinucleótido que codifica el anticuerpo, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una línea celular para producir el anticuerpo (Pág. 7, Ins. 7-15).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 30 y 38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo anticuerpo que se une al complejo GARP- TGF- β 1 de la reivindicación 1, 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	WO2015/015003	1 a 30 y 38	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 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° 16609 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013669

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0013669		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/062251		11/05/2018							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
11/05/2017				X					
Solicitante									
ARGENX BVBA, UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	37	Art. 15	-	Art. 20	31-36	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 30 y 38
Palabras clave utilizadas	Antibodies and GARP and TGF-β1 and complex and SEQ ID NOS: 14, 15, 4, 9-13. Anticuerpos and GARP and TGF-β1 and complejo and SEQ ID NOS: 14, 15, 4, 9-13.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, A61K 39/395, 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⁾
Lens STNext Espacenet Patbase	WO2015/015003	05/02/2015	1 a 30 y 38	(Pág. 1, Ins. 4-6), (Pág. 74, ej. 1, figs. 1 y 7), (Págs. 75-76, ej. 2, fig. 2), (Págs. 76-81, ej. 3), (Págs. 81-82, fig.6, ej. 4), (Págs. 83-88, ej. 5, tabla. 4), (Pág. 41, Ins. 19-21), (Pág. 53, Ins. 23-26), (Pág. 71, fig. 9, pág. 85, Ins. 16-21), (Pág. 88, tabla. 4), (Pág. 88, tabla. 4), (Pág. 37, Ins. 22-25), (Pág. 7, Ins. 7-15), (Pág. 5, Ins. 15-20).	A
Lens	US2016/0046730	31/07/2014	-	-	A
Patbase	US2012/237442	20/09/2012	-	-	A
STNext	WO2016/125017	11/08/2016	-	-	A
	US2016/251438	01/09/2016	-	-	A
	WO2015/171691	12/11/2015	-	-	A
	EP282747	04/02/2015	-	-	A
	Cuende, J., et al. <i>Science translational medicine</i>	22/04/2015	-	-	A
Espacenet	CA2999819	30/03/2017	-	-	A
	WO2016/125017	11/08/2017	-	-	A
	EP2832747	04/02/2015	-	-	A
	WO2018/013939	18/01/2018	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Cuende, J., et al (2015). Monoclonal antibodies against GARP/TGF-β1 complexes inhibit the immunosuppressive activity of human regulatory T cells in vivo. <i>Science translational medicine</i> , 7(284), pp. 1-13. Recuperado de: https://orbi.uliege.be/handle/2268/183672			
⁽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 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.		
“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.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		

Oficio N° 16609 de 25 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013669

“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.	“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: (07/08/2021)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	