

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **17433** de **9 de noviembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

Señor(a)
NOVARTIS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO PARA ABLACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2017/058159.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de diciembre de 2017.

PRIORIDADES: US 62/437,622 del 21 de diciembre de 2016.

US 62/520,854 del 16 de junio 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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 14 de septiembre de 2021, bajo el número NC2019/0006455, 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 28 del radicado N° NC2019/0006455 del 14 de septiembre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de mejorar los métodos de acondicionamiento y trasplante y disminuir los riesgos asociados con trasplante de células madre hematopoyéticas y aumentar su efectividad para diversos trastornos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona conjugados anticuerpo fármaco donde un anticuerpo o fragmento de anticuerpo (por ej., Fab o Fab') que específicamente se une a cKIT humano se conecta a un resto de fármaco (por ej., un agente citotóxico), opcionalmente a través de un enlazador.

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° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0006455 del 14 de septiembre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO PARA ABLACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara ni concisa, porque reclama un conjugado de fórmula (I), el cual contiene un anticuerpo que se une específicamente a cKIT humano caracterizado a partir de las secuencias indicadas en las opciones 1 a 43. Sin embargo, al revisar la información contenida en la tabla 1 de la descripción se evidencia que las secuencias corresponden solamente a 5 anticuerpos y no a 43 opciones como las descritas. Por lo tanto, se le sugiere al solicitante definir exclusivamente el anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- La reivindicación 21 no es clara, porque contiene un error en la siguiente afirmación “(...) L_{20} es *adherido a la cisteína no nativa* (...)”, el cual contiene el término es como subíndice. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 24 y 25 no son claras, porque definen un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno, en términos de que este “(...) *el conjugado no induce desgranulación* (...)” o “(...) *a semi-vida del conjugado es menos de 24-48 horas*.”, los cuales corresponden a resultados alcanzar que dan cuenta de la actividad de este. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Además, se le aclara al solicitante que se está haciendo referencia a múltiples conjugados que contienen anticuerpos anti-cKIT que comprenden diferentes características técnicas esenciales estructurales con respecto a los anti-cKIT reclamados en la presente solicitud. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar la referencia a las mencionadas reivindicaciones.
- La reivindicación 24 no es clara, porque contiene el término “*es menos de*” el cual es impreciso y no permite definir el alcance de la solicitud. Se recomienda eliminar o reemplazar este término.
- La reivindicación 27 no es clara, porque caracteriza la composición por contener otro agente terapéutico. No obstante, no se definen las propiedades funcionales ni estructurales del agente terapéutico. Se recomienda realizar las aclaraciones pertinentes.

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

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 11 - Radicado N° NC2019/0006455 el 19 de junio de 2019, págs. 188-225) no presenta pruebas técnicas de conjugados para todos los compuestos derivados a partir de las fórmulas C, D, E y la unión de cada uno de ellos a los cinco anticuerpos. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que el capítulo descriptivo evidencia el desarrollo de conjugados utilizando los compuestos 1, 2, 4, 5, 6 y 7 que corresponde al primer y cuarto compuesto de la reivindicación 9, primer y cuarto compuesto de la reivindicación 11 y primer y cuarto



Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

compuesto de la reivindicación 13 y se evidencia únicamente el desarrollo de los conjugados J1 a J22, JW, JX, JY y JZ, lo que no corresponde a las múltiples combinaciones reclamadas por el solicitante en el capítulo reivindicatorio.

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 conjugados anticuerpo fármaco donde un anticuerpo o fragmento de anticuerpo (por ej., Fab o Fab') que específicamente se une a cKIT humano, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2016/020791 (Págs. 2-5, párrs. [0007-0014]) y WO2014/150937 (Págs. 2 y 3, párrs. [0007-0021]).

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

Grupo inventivo 1: Un conjugado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(LB-(D)_n)_y$ en donde A es un fragmento de anticuerpo Ab1/Fab1/Fab'1Anti-cKIT que se une a cKIT de un Fab o Fab' que comprende HCDRs de SEQ ID NO: 1 a 3, 4, 5, 3, 6, 2, 3, 7, 8 o 9 y una LCDRs de SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 20 y 18, una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO: 10, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 23; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 14, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 25; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 118, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 122; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 118, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 123; un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 119, 120 o 121, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25; L_B es un enlazador, D es un agente citotóxico, n y y corresponden a un número entero de 1 a 10, un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (C), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (D), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (E) y una composición farmacéutica que comprende el conjugado (reivindicaciones 1 a 28 (parcialmente)).

Grupo inventivo 2: Un conjugado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(LB-(D)_n)_y$ en donde A es un fragmento de anticuerpo Ab2/Fab2/Fab'2Anti-cKIT que se une a cKIT de un Fab o Fab' que comprende HCDRs de SEQ ID NO: 27, 28, 29, 30, 31, 32, 28, 33, 34 y 35 y una LCDRs de SEQ ID NO: 42, 17, 23, 44, 20, 45, 46, 20 y 43 una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO: 36, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 47; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 40, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 49; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 124, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 128; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 124, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 129; un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 125, 126 o 127, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49; L_B es un enlazador, D es un agente citotóxico, n y y corresponden a un número entero de 1 a 10, un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (C), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (D), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (E) y una composición farmacéutica que comprende el conjugado (reivindicaciones 1 a 28 (parcialmente)).



Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

Grupo inventivo 3: Un conjugado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(LB-(D)_n)_y$ en donde A es un fragmento de anticuerpo Ab3/Fab3/Fab'3Anti-cKIT que se une a cKIT de un Fab o Fab' que comprende HCDRs de SEQ ID NO: 1, 51, 3, 4, 52, 3, 6, 51, 3, 7, 51 y 9 y una LCDRs de SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 20 y 18; una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO: 54, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 23; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 58, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 25; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 124, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 128; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 130, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 135; un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 131, 132 o 133, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25; L_B es un enlazador, D es un agente citotóxico, n y y corresponden a un número entero de 1 a 10, un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (C), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (D), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (E) y una composición farmacéutica que comprende el conjugado (reivindicaciones 1 a 28 (parcialmente)).

Grupo inventivo 4: Un conjugado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(LB-(D)_n)_y$ en donde A es un fragmento de anticuerpo Ab4/Fab4/Fab'4Anti-cKIT que se une a cKIT de un Fab o Fab' que comprende HCDRs de SEQ ID NO: 60, 61, 62, 63, 64, 62, 65, 66, 67 y 68 y una LCDRs de SEQ ID NO: 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 79 y 77 una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO: 69, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 82; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 73, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 84; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 136, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 140; un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 137, 138 o 139, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84; L_B es un enlazador, D es un agente citotóxico, n y y corresponden a un número entero de 1 a 10, un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (C), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (D), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (E) y una composición farmacéutica que comprende el conjugado (reivindicaciones 1 a 28 (parcialmente)).

Grupo inventivo 5: Un conjugado de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(LB-(D)_n)_y$ en donde A es un fragmento de anticuerpo Ab5/Fab5/Fab'5Anti-cKIT que se une a cKIT de un Fab o Fab' que comprende HCDRs de SEQ ID NO: 86, 87, 88, 89, 90, 88, 91, 87, 88, 92, 93 y 94 y una LCDRs de SEQ ID NO: 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 105 y 103 una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO: 95, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 108; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 99, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 110; una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 141, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 145; un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 142, 143 o 144, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110; L_B es un enlazador, D es un agente citotóxico, n y y corresponden a un número entero de 1 a 10, un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (C), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (D), un conjugado que tiene la estructura de la fórmula (E) y una composición farmacéutica que comprende el conjugado (reivindicaciones 1 a 28 (parcialmente)).



Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

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 21 de diciembre 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	WO2015/138615	“Specific sites for modifying antibodies to make immunoconjugates”	17 de septiembre de 2015
D2	WO2014/150937	“Antibody drug conjugates”	25 de septiembre de 2014
D3	WO2016/020791	“cKIT Antibody drug conjugates”	11 de febrero de 2016

El documento D1¹ divulga un inmunoconjugado de fórmula (I) Ab (-LU-X)_n, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de anti-cKIT de SEQ ID NOs: 48 y 61, LU es un enlazador, X es un fármaco y n es un integrador de 1 a 6 (Pág. 158, reiv. 25, pág. 133, tabla 10).

El documento D2² divulga un conjugado fármaco anticuerpo de fórmula Ab-(L-(D)m)_n o una sal farmacéuticamente aceptable, donde Ab es un anticuerpo o antígeno de unión que se une específicamente a un epítopo de cKIT humano, L es un enlazador, D es un fármaco, m es un integrador de 1 a 8 y n es un integrador de 1 a 10 (Pág. 2, párr. [0007]).

El documento D3³ divulga un conjugado fármaco anticuerpo cKIT que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO:154, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 163 (Págs. 2-6, párrs. [0007-0014]).

¹<https://www.lens.org/lens/patent/088-200-106-662-432>.
²<https://patents.google.com/patent/WO2014150937A1/da>.
³ <https://www.lens.org/lens/patent/065-868-357-588-949/frontpage>.

Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(L_B-(D)_n)_y$ (...)” (Radicado N° NC2019/0006455 del 14 de septiembre de 2021).

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

Características esenciales	D1	D3
Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(L_B-(D)_n)_y$ Fórmula (I) donde:	Un inmunoconjugado de fórmula (I) $Ab (-LU-X)_n$ Donde: (Pág. 158, reiv. 25, pág. 133, tabla 10).	Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(L_B-(D)_m)_n$ Donde: (Pág. 2, párr. [0007])
A es un fragmento de anticuerpo que específicamente se une a cKIT humano, donde el anticuerpo es un Fab o Fab' que comprende HCDR1 de SEQ ID NO: 1, SYAIS HCDR2 de SEQ ID NO: 2, VIFPAEGAPGYAQKFQG HCDR3 de SEQ ID NO: 3; GGYISDFDV LCDR1 de SEQ ID NO: 16, RASQSISNYLA LCDR2 de SEQ ID NO: 17, DASSLQS y LCDR3 de SEQ ID NO: 18; QQYYYESIT LB es un ligador; D es un agente citotóxico; n es un número entero que va desde 1 hasta 10; y y es un número entero que va desde 1 hasta 10	Ab es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de anti-cKIT de SEQ ID NOS: 48 y 61, LU es un enlazador, X es un fármaco y n es un integrador de 1 a 6 (Pág. 158, reiv. 25, pág. 133, tabla 10).	A es un fragmento de anticuerpo que específicamente se une a cKIT humano; que comprende HCDR1 de SEQ ID NO: 1, SYAIS HCDR2 de SEQ ID NO: 2, TIGPFEGQPRYAQKFQG HCDR3 de SEQ ID NO: 3; GGYISDFDV LCDR1 de SEQ ID NO: 16, RASQSISNYLA LCDR2 de SEQ ID NO: 17, DASSLQS y LCDR3 de SEQ ID NO: 18; QQYYYESIT LB es un enlazador; D es un fármaco; m es un número entero que va desde 1 hasta 8; y n es un número entero que va desde 1 hasta 10 (Pág. 2, párr. [0007], pág. 4, párr. [0011])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un inmunoconjugado de fórmula (I) $Ab (-LU-X)_n$, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de anti-cKIT de SEQ ID NOS: 48 y 61, LU es un enlazador, X es un fármaco y n es un integrador de 1 a 6 (Pág. 158, reiv. 25, pág. 133, tabla 10) para utilizar como terapia para el cáncer (pág. 30, Ins. 12-16). Este documento también divulga la metodología de síntesis de los fármacos (Págs. 119-123, ej. 1), la preparación de anticuerpos que incluyen mutaciones de cisteínas (Págs. 123-131, ej. 2), la reducción, reoxidación y conjugación de anticuerpos con mutaciones de cisteína con varias cargas de fármaco (Págs. 134-137, tabla. 1, ej. 5), la preparación de conjugados ADC que contienen anticuerpos anti-cKIT utilizando los compuestos A, B, C y F (Págs. 137-138, ej. 6, tabla. 12), ensayos de proliferación celular *in vitro* demostraron que la potencia de los compuestos varia dependiendo del tipo celular y el compuesto (Págs. 138 y 139, ej. 7, tablas 13 y 14) y estudios farmacocinéticos (Págs. 140-142, ej. 8, tablas. 15 y 16).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el conjugado divulgado en el documento D1 consiste en las secuencias del anticuerpo anti-cKIT.

Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

No se evidencia un efecto asociado al incluir las secuencias del anticuerpo anti-cKIT, puesto que la reivindicación no define adecuadamente las características técnicas esenciales de la estructura del agente citotóxico y el enlazador. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada. Adicionalmente, en la descripción se evidencia únicamente la generación de conjugados anti-cKIT que contienen el anticuerpo Ab1/Fab1/Fab’1Anti–cKIT enlazados a los compuestos 1 y 5 y no a todas las posibles estructuras descritas en las reivindicaciones mediante las fórmulas (C), (D) y (E).

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

Sin embargo, el incluir las secuencias del anticuerpo anti-cKIT para obtener el conjugado anti-cKIT, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a un conjugado fármaco anticuerpo cKIT que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO:154, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 163 (Págs. 2-6, párrs. [0007-0014]), las cuales presentan 95,76 % y 100 % de identidad respecto a las secuencias de las regiones variables VH de SEQ ID NO: 10 y VL de SEQ ID NO: 23 que contienen los CDRs descritos en la tabla 1 (ver alineamientos 1 y 2).

Alineamiento 1. Alineamiento establecido entre la SEQ ID NO: 154 divulgada en el documento D3 y la secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 reivindicada, obtenidos a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2018116178A1_10      QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGVIFPAEGAPGY 60
WO_2016_020791_A1_154 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRY 60
*****

WO2018116178A1_10      AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYISDFDVGQGTLLTVSS 118
WO_2016_020791_A1_154 AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYISDFDVGQGTLLTVSS 118
*****

#
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#

1: WO2018116178A1_10      100.00   95.76
2: WO_2016_020791_A1_154   95.76  100.00
```

Alineamiento 2. Alineamiento establecido entre la SEQ ID NO: 163 divulgada en el documento D3 y la secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 23 reivindicada, obtenidos a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2018116178A1_23      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISINYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPS 60
WO_2016_020791_A1_163 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISINYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPS 60
*****

WO2018116178A1_23      RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYYESITFGQGTKVEIK- 107
WO_2016_020791_A1_163 RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYYESITFGQGTKVEIKR 108
*****

#
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#

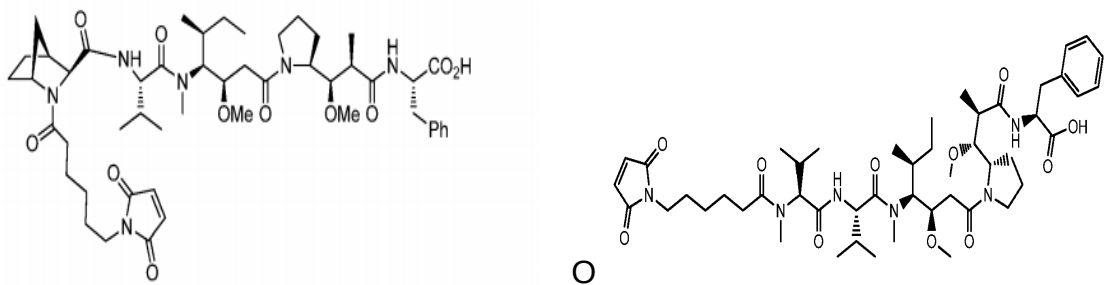
1: WO2018116178A1_23      100.00  100.00
2: WO_2016_020791_A1_163 100.00  100.00
```

Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las secuencias del anticuerpo anti-cKIT del documento D3 en el conjugado divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona el agente citotóxico puede ser auristatina, dolastatina o maitansinoide (Pág. 21, Ins. 1-5), en donde LU es un enlazador escindible o no escindible (Pág. 27, Ins. 24-27, pág. 28, Ins. 1-4, pág. 156, reiv. 8 y 9), el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab humanizado (Pág. 111, Ins. 1-3, pág. 50, Ins. 20-22), un fragmento Fab bivalente que comprende dos fragmentos enlazados por un enlace disulfuro a una región bisagra (Pág. 13, Ins. 29-32), fragmentos de anticuerpo que contengan residuos de cisteína muy cerca pueden formar un enlace disulfuro no nativo (Pág. 136, Ins. 6-8), donde el fragmento de anticuerpo comprende cisteína en la posición 152 (Pág. 9, reiv. 2, pág. 126, tabla. 7), una composición farmacéutica que comprende el inmunoconjugado que contenga uno o más agentes terapéuticos (Pág. 7, Ins. 22-23, pág. 112, Ins. 26-32), la cual puede estar en forma de polvo liofilizado (Pág. 113, Ins. 3-5), el compuesto F corresponde al conjugado fármaco anticuerpo:



(Pág. 119, Ins. 27-31, pág. 123, tabla. 5, pág. 123, Ins. 27-31, pág. 142, tabla. 15, figs. 7 y 8)

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14 y 16 a 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

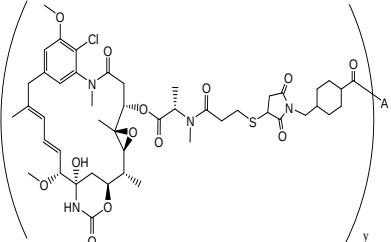
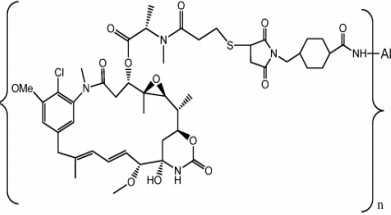
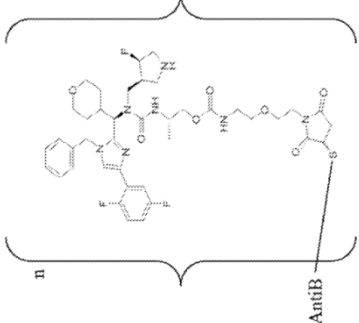
La reivindicación 15 consiste en: “El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se selecciona entre: (...)” (Radicado N° NC2019/0006455 del 14 de septiembre de 2021).

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

Características esenciales	D2	D3
Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(L_B-(D)_n)_y$ Fórmula (I) donde:	Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(L-(D)_m)_n$ Donde: (Pág. 2, párr. [0007])	Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; $A-(L_B-(D)_m)_n$ Donde: (Pág. 2, párr. [0007])
A es un fragmento de anticuerpo que específicamente se une a cKIT humano, donde el anticuerpo es un un Fab o Fab' que comprende HCDR1 de SEQ ID NO: 1,	A es un fragmento de anticuerpo que específicamente se une a cKIT humano, donde el anticuerpo es un un Fab o Fab' que comprende HCDR1 de SEQ ID NO: 76,	A es un fragmento de anticuerpo que específicamente se une a cKIT humano; que comprende HCDR1 de SEQ ID NO: 1, SYAIS HCDR2 de SEQ ID NO: 2,

Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

SYAIS HCDR2 de SEQ ID NO: 2, VIFPAEGAPGYAQKFQG HCDR3 de SEQ ID NO: 3; GGYISDFDV LCDR1 de SEQ ID NO: 16, RASQSISNYLA LCDR2 de SEQ ID NO: 17, DASSLQS y LCDR3 de SEQ ID NO: 18; QYYYESIT LB es un enlazador; D es un agente citotóxico; n es un número entero que va desde 1 hasta 10; y y es un número entero que va desde 1 hasta 10 El conjugado contiene la estructura 	HCDR2 de SEQ ID NO: 77, HCDR3 de SEQ ID NO: 78 LCDR1 de SEQ ID NO: 85, LCDR2 de SEQ ID NO: 86, y LCDR3 de SEQ ID NO: 87; L es un enlazador; D es un fármaco; m es un número entero que va desde 1 hasta 8; y n es un número entero que va desde 1 hasta 10 El conjugado contiene la estructura 	TIGPFEGQPRYAQKFQG HCDR3 de SEQ ID NO: 3; GGYISDFDV LCDR1 de SEQ ID NO: 16, RASQSISNYLA LCDR2 de SEQ ID NO: 17, DASSLQS y LCDR3 de SEQ ID NO: 18; QYYYESIT LB es un enlazador; D es un fármaco; m es un número entero que va desde 1 hasta 8; y n es un número entero que va desde 1 hasta 10 
	(Pág. 2, párrs. [0007-0013], pág. 5, párr. [0033])	(Pág. 2, párr. [0007], pág. 4, párr. [0011], pág. 6, párr. [0026])

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga un conjugado fármaco anticuerpo de fórmula Ab-(L-(D)m)n o una sal farmacéuticamente aceptable, donde Ab es un anticuerpo o antígeno de unión que se une específicamente a un epítopo de cKIT humano, L es un enlazador, D es un fármaco, m es un integrador de 1 a 8 y n es un integrador de 1 a 10 (Pág. 2, párr. [0007]) como terapia para el cáncer (Pág. 2, párr. [0006]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el conjugado divulgado en el documento D2 consiste en las secuencias del anticuerpo anti-cKIT.

No se evidencia un efecto asociado al incluir las secuencias del anticuerpo anti-cKIT, puesto que la descripción no contiene pruebas técnicas que permitan evidenciar las ventajas del proceso reivindicado ni de la característica diferencial. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, ni establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta. En la descripción se evidencia únicamente la generación de conjugados anti-cKIT que contienen el anticuerpo Ab1/Fab1/Fab'1Anti-cKIT enlazados a los compuestos 1 y 5.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado conocido en el documento D2 con el fin de obtener un conjugado alternativo?

Sin embargo, el incluir las secuencias del anticuerpo anti-cKIT para obtener el conjugado anti-cKIT, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a un conjugado fármaco anticuerpo cKIT que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO:154, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende

Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

SEQ ID NO: 163 (Págs. 2-6, párrs. [0007-0014]), las cuales presentan 95,76 % y 100 % de identidad respecto a las secuencias de las regiones variables VH de SEQ ID NO: 10 y VL de SEQ ID NO: 23 que contienen los CDRs descritos en la tabla 1 (ver alineamientos 1 y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las secuencias del anticuerpo anti-cKIT del documento D3 en el conjugado divulgado en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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	WO2015/138615	1 a 14 y 16 a 28	Nivel Inventivo
D2	WO2014/150937	15	Nivel inventivo
D3	WO2016/020791	1 a 28	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las modificaciones a las reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“Específicamente, entre otras enmiendas, la reivindicación independiente 1 fue enmendada para recita un fragmento de anticuerpo anti-cKit que tiene las secuencias de las CDR y/o las VL/VH reveladas en la memoria descriptiva. Las reivindicaciones restantes fueron modificadas para ser dependientes de la reivindicación 1 (...)”*

Se aclara que, los cambios realizados por el solicitante corresponden a la inclusión de las secuencias de los anticuerpos anti-cKIT del grupo 2 (antigua reivindicación 21) en la reivindicación independiente del grupo 1. Por lo tanto, no se evidencia la selección de un único de grupo inventivo, como lo sugerido por esta Oficina. Al revisar el estado de la técnica se evidencia que el concepto común inventivo es previamente conocido y que de acuerdo a la tabla 1, es posible identificar cinco grupos inventivos en función de los anticuerpos desarrollados. Es por esta razón, que el examen de patentabilidad actual se centró en el estudio de conjugados que contienen el anticuerpo Ab1/Fab1/Fab’1Anti-cKIT.

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante afirma que *“Tal como se expresó previamente la reivindicación 1 independiente fue enmendada para recitar un fragmento de anticuerpo anti-cKit que tiene las secuencias de las CDR y/o las VL/VH reveladas en la memoria descriptiva. Ninguno de los documentos citados D1 o D2 revela un fragmento de anticuerpo anti-cKit que contenga estas secuencias específicas de CDR. Por lo tanto, las reivindicaciones enmendadas son novedosas (...)”*

Se aclara que el solicitante tiene razón en afirmar que la reivindicación independiente es novedosa, porque el documento más cercano no divulga las secuencias del anticuerpo Ab1/Fab1/Fab’1Anti-cKIT, correspondiente al grupo 1 de los últimos grupos inventivos sugeridos. Sin embargo, no se le atribuye nivel inventivo porque la reivindicación 1 no

Oficio N° **17433** de **9 de noviembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

define la estructura del conjugado y el enlazador y porque las reivindicaciones dependientes describen conjugados de fórmulas (C), (D) y (E), las cuales implican múltiples estructuras no evaluadas en conjunto con el anticuerpo Ab1 estudiado. Los ejemplos 1 a 11 del Radicado N° NC2019/0006455 el 19 de junio de 2019, págs. 188-225) presentan pruebas técnicas para conjugados utilizando los compuestos 1, 2, 4, 5, 6 y 7 que corresponde al primer y cuarto compuesto de la reivindicación 9, primer y cuarto compuesto de la reivindicación 11 y primer y cuarto compuesto de la reivindicación 13 y se evidencia únicamente el desarrollo de los conjugados J1 a J22, JW, JX, JY y JZ.

El solicitante sostiene *“la presente solicitud describe un comportamiento único de los Fabs anti-c-Kit que son inactivos en los ensayos de mastocitos, incluso cuando están entrecruzados. La falta de desgranulación sin entrecruzamiento también se observó con ciertos anticuerpos de longitud completa, como se muestra en la presente solicitud para la condición “sin entrecruzamiento”. Sin embargo (...)”*

Se aclara que las pruebas técnicas indicadas por el solicitante no se tuvieron en cuenta en el examen de nivel inventivo, porque los efectos reclamados corresponden a los anticuerpos anti-cKIT y no a los conjugados descritos en las reivindicaciones.

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° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2019/0006455				Examen de patentabilidad											
1°				2°		X		3°		Revoca					
Solicitud Internacional No. PCT/IB2017/058159				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 19/12/2017											
Fecha de determinación estado de la técnica 21/12/2016						Prioridad X			Presentación						
Solicitante NOVARTIS AG															
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:															
Art. 14		-		Art. 15		-		Art. 20		-		Art. 25 (Falta de unidad de invención)		1 a 28 (parcialmente)	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA															
Reivindicaciones objeto de búsqueda						1 a 28 (parcialmente)									
Palabras clave utilizadas						Immunoconjugate, antibody, fragment, cKIT, cytotoxic, linker, conjugate. Inmunoconjugado, anticuerpo, fragment, cKIT, citotóxico, enlezador, conjugado.									
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda						CIP:		C07K 16/28, A61P 43/00, A61K 47/00							
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⁾			
STNext		CN105002283 WO2014/150937		28/10/2015 18/09/2014		- -		- -				A A			
Patbase		WO2014/150937		25/09/2014		-		-				A			
		WO2016/020791		11/02/2016		-		-				A			
		WO2015/095301		25/06/2015		-		-				A			
		WO2016/203432		22/12/2016		-		-				P			
		US2015/359903		17/12/2015		-		-				A			
		WO2014/009774		16/01/2014		-		-				A			
		US2015/0359903		17/12/2015		-		-				A			
		US2020/216548		09/07/2020		-		-				P			
Lens		WO2014/150937		24/09/2014		15		(Pág. 2, párr. [0007]), (Pág. 5, párr. [0033])				Y			
		WO216/020791		10/02/2016		1 a 14 y 16 a 28		(Pág. 2, párr. [0007], pág. 4, párr. [0011], pág. 6, párr. [0026]), (Págs. 2-6, párrs. [0007-0014])				Y			
Espacenet		WO2015/138615		17/09/2015		1 a 14 y 16 a 28		(Pág. 158, reiv. 25, pág. 133, tabla 10), (Pág. 21, Ins. 1-5), (Pág. 27, Ins. 24-27, pág. 28, Ins. 1-4, pág. 156, reiv. 8 y 9), (Pág. 111, Ins. 1-3, pág. 50, Ins. 20-22), (Pág. 13, Ins. 29-32), (Pág. 136, Ins. 6-8), (Pág. 9, reiv. 2, pág. 126, tabla. 7), (Pág. 7, Ins. 22-23, pág. 112, Ins. 26-32), (Pág. 113, Ins. 3-5), (Pág. 111, Ins. 1-3, pág. 50, Ins. 20-22), (Pág. 13, Ins. 29-32), (Pág. 136, Ins. 6-8), (Pág. 123, Ins. 27-31, pág. 123, tabla. 5, pág. 142, tabla. 15, figs. 7 y 8)				Y			
		WO2014/150937		25/09/2014		-		-				A			
		WO2016/020791		11/02/2016		-		-				A			
		WO2008/067115		05/06/2016		-		-				A			
		WO2016/164502		13/10/2016		-		-				A			
		WO2004/002425		08/01/2004		-		-				A			
		WO2017/210929		21/12/2017		-		-				A			
Googlepatent		US9789203		17/10/2017		-		-				P			
		TWI395754		11/05/2013		-		-				A			
		US2013/0011406		10/01/2013		-		-				A			

Oficio N° 17433 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	
(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: (27/09/2021)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	