

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18725 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

Señor
MERCK SHARP & DOHME CORP.,
AGENUS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS ANTI-ILT4 Y FRAGMENTOS DE UNIÓN A ANTÍGENO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/026160.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de abril de 2018.

PRIORIDAD: US 62/483,019 07 de abril 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 15 de octubre de 2021, bajo el número NC2019/0011155, 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 25 del radicado N° NC2019/0011155 del 15 de octubre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener moléculas que bloqueen ILT4 y ayuden a la supresión de células mieloides tolerógenas en el microambiente tumoral.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos de los mismos que se unen a ILT4 humano. En determinados modos de realización, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a uno o más residuos de aminoácido en un epítipo de ILT4 humano seleccionado del grupo que consiste en LYREKKSASW (SEQ ID NO: 59), TRIRPEL (SEQ ID NO: 60), NGQF (SEQ ID NO: 61) y HTGRYGCQ (SEQ ID NO: 62).

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 6 no es clara y presenta errores de dependencia porque, se refiere al anticuerpo de la reivindicación 1, pero, señala en su primera opción que, el dominio variable de cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 83; no obstante, dicha secuencia no comprende las tres CDR's de la cadena pesada SEQ ID NO:

Oficio N° 18725 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

16, 17 y 18 de acuerdo con la reivindicación 1 y, por lo tanto, no es realmente dependiente de dicha reclamación porque, se refiere a otra estructura. Se sugiere a los solicitantes realizar las correcciones y aclaraciones necesarias con el fin de que coincidan las relaciones de dependencia.

- La reivindicación 10 no es clara y presenta errores de dependencia porque, se refiere a glucosilaciones en el anticuerpo de la reivindicación 1; sin embargo, la reivindicación independiente refiere como características estructurales las secuencias de las seis CDR's de la molécula y, las glicosilaciones, no se encuentran en dichas regiones, por lo que, la reivindicación 10 no está caracterizando una modalidad de la reivindicación 1, sino que, debe referirse a otra reclamación que defina el anticuerpo mediante otras regiones estructurales; además, no se refieren dichas modificaciones con relación a las posiciones de los residuos N dentro de las secuencias contempladas. Se sugiere a los solicitantes ajustar la dependencia y realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.
- La reivindicación 11 no es clara porque, se refiere a *“un fragmento”* del anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 10, sin especificar que, es un fragmento de unión al antígeno. Dicha referencia funcional es esencial, puesto que, el término *“fragmento”* puede contemplar desde estructuras que contengan un único residuo de aminoácido, hasta cualquier cantidad de moléculas no funcionales en el reconocimiento del antígeno. Se sugiere a los solicitantes realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.
- La reivindicación 17 presenta errores de dependencia porque, se refiere a un proceso para la producción del anticuerpo que comprende, cultivar la célula huésped de la reivindicación 28 pero, dicha reclamación, es posterior y ni siquiera está incluida en el actual capítulo reivindicatorio. Se sugiere a los solicitantes realizar las correcciones y aclaraciones necesarias con el fin de que coincidan las relaciones de dependencia.
- La reivindicación 19 no es clara porque, se refiere a un producto de tipo anticuerpo, pero, dicha molécula pretende caracterizarse mediante su proceso de producción y no mediante sus características técnicas estructurales que corresponden a, sus regiones variables de cadena ligera y pesada o, a sus seis regiones determinantes de complementariedad. Se recuerda a los solicitantes que una reivindicación de producto corresponde a una categoría inventiva diferente a una reivindicación de proceso y, por lo tanto, no existe ninguna relación de dependencia entre dichas reclamaciones, además, únicamente es aceptable reclamar un producto en términos de su proceso de producción, cuando no sea posible caracterizarlo estructuralmente; de acuerdo con lo anterior, el anticuerpo debe definirse por su estructura y no es posible aceptar que se reclame en términos de su proceso de producción.
- La reivindicación 20 no es clara porque, se refiere a un procedimiento para detectar un péptido que, no se refiere como *“in vitro”* en su preámbulo. Se sugiere señalar en la reivindicación que el proceso corresponde a un método *in vitro*.

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



Oficio N° 18725 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que, el concepto común es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo humano de un transcrito de tipo inmunoglobulina 4 (ILT4), y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento *Deng M., et al., 2014*¹ que enseña anticuerpos anti- LILRB2 (LILRB2 también conocido como ILT4) (Pág. 924, Resumen).

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

- **Grupo inventivo 1:** Anticuerpo 1E1 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo humano de un transcrito de tipo inmunoglobulina 4 (ILT4) que comprende una cadena pesada SEQ ID NO: 1, 2 o 44 con una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 57, 63 o 69 que comprende una CDR-H1 SEQ ID NO: 16, una CDR-H2 SEQ ID NO: 17 en donde X es S o A y una CDR-H3 SEQ ID NO: 18 y una cadena ligera seleccionada de las SEQ ID NO: 3 a 7 y 45 con una región variable de cadena ligera seleccionada de las SEQ ID NO: 58, 70 a 73 y 77 que comprende una CDR-L1 SEQ ID NO: 19, una CDR-L2 SEQ ID NO: 20 en la que X1 es N, Q, E o D y X2 es S o A y una CDR-L3 SEQ ID NO: 21, un polipéptido, una composición farmacéutica, un vector y una célula huésped que comprenden el anticuerpo, un procedimiento para la producción del anticuerpo y un procedimiento para detectar un péptido de ILT4 (Reivindicaciones 1 a 5 totalmente y 6 a 25 parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo humano de un transcrito de tipo inmunoglobulina 4 (ILT4) que comprende una cadena pesada SEQ ID NO: 83, en donde la región variable comprende una CDR-H1 SEQ ID NO: 22, una CDR-H2 SEQ ID NO: 23 y una CDR-H3 SEQ ID NO: 24 en la que X1 es D o S y X2 es S o A y una cadena ligera SEQ ID NO: 70, un polipéptido, una composición farmacéutica, un vector y una célula huésped que comprenden el anticuerpo, un procedimiento para la producción del anticuerpo y un procedimiento para detectar un péptido de ILT4 (Reivindicaciones 6 y 10 a 25 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.

¹ Deng, M., Lu, Z., Zheng, J., Wan, X., Chen, X., Hirayasu, K., Sun, H., Lam, Y., Chen, L., Wang, Q., Song, C., Huang, N., Gao, G. F., Jiang, Y., Arase, H., & Zhang, C. C. (2014). A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. *Blood*, 124(6), 924–935. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-549162>.

Oficio N° 18725 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

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 07 de abril de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30.

Los solicitantes argumentan que: *“(...) Referente a la objeción sobre la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 34, me permito señalar que dicha reivindicación depende indirectamente de la Reivindicación 1, que está definida por sus características técnicas estructurales, es decir la secuencia de sus 6CDRs, por lo que la nueva Reivindicación 19 es una limitante adicional, es decir que sea el producto resultante del procedimiento de la Reivindicación 17 o 18, es únicamente una limitación adicional a anticuerpo reclamado.*

Adicionalmente, es importante señalar que de acuerdo con la Guía de la SIC, “una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende (...)”¹, es decir, en el presente caso, las características técnicas de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 19 son las de la Reivindicación 1. Por lo tanto, dicha reivindicación no reclaman un anticuerpo únicamente a través de su proceso de producción, sino dado a la relación de dependencia de la Reivindicación 19 éste se encuentran acompañados por las características estructurales del anticuerpo definido en la Reivindicación 1 y además de cumplir con ciertas características estructurales, también que es producido por el proceso definido en la Reivindicaciones 17 u 18. Así la Reivindicación 19 es clara, y de hecho, más específica que las reivindicaciones de las cuales depende. [sic]

iv) En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva. Por todo lo anterior, también considero que la objeción el Despacho en relación con la suficiencia del Capítulo Descriptivo queda superada, y por lo tanto este cumple con lo establecido en los Artículos 28 y 29 de la Decisión 486.”

Se aclara que, no es así porque, de acuerdo con el numeral 2.6.5.10 del instructivo para examen de forma y fondo de solicitud de patente de invención y modelos de utilidad, la caracterización de un producto en términos de su proceso de fabricación es admisible únicamente si los productos no se pueden definir por sus características estructurales. En el presente caso, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno, reclamados en la solicitud, pueden caracterizarse por su estructura y, de hecho, han sido definidos



Oficio N° 18725 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

estructuralmente en múltiples reivindicaciones. Así las cosas, no es posible aceptar la reivindicación 10 que pretende el anticuerpo en términos de su proceso de obtención.

Con relación al argumento de los solicitantes, según el cual, la reivindicación 10 es indirectamente dependiente de la reivindicación 1, se aclara que, esto no es cierto, puesto que, la reivindicación 10 se refiere como dependiente de las reivindicaciones 16 y 17, y dichas reclamaciones, se refieren a un proceso. Teniendo en cuenta lo anterior y de acuerdo con el numeral 2.6.4.3 del instructivo para el examen, las reivindicaciones de proceso que se refieran a un producto o viceversa, no tienen una relación de dependencia real ya que, dicha situación se considera una falsa dependencia porque ambas reivindicaciones pertenecen a categorías inventivas diferentes.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 25.

Los solicitantes sostienen que: *“(…) la nueva Reivindicación 1 reclama el concepto inventivo identificado por el Despacho como Grupo Inventivo 1, esto es un anticuerpo o fragmento de antígeno del mismo capaz de unirse a ILT4 humano, donde la cadena pesada comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 definidas por las SEQ ID NO: 16, 17 y 18, respectivamente, y la cadena ligera comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 definidas por las SEQ ID NO: 19, 20 y 21, respectivamente. Es decir, anticuerpos ahora reclamados están abarcados por un único concepto inventivo, el cual no se encuentra divulgado en el artículo citado por el Despacho, como demostraré más adelante.*

Además, me permito señalarle al Despacho que el Manual Andino de Patentes (MAP), establece que la unidad de la invención debe reconocerse cuando las reivindicaciones comparten una actividad común, para el presente caso la capacidad de unirse a ILT4 humano, y características estructurales comunes, como en el presente caso donde los anticuerpos comparten la misma secuencia de sus 6CDRs.

Así las cosas, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto satisface el requisito de unidad de la invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, ya que los anticuerpos reclamados hacen parte de un único concepto inventivo, el cual está definido por unas características estructurales particulares que le confieren el mismo efecto técnico a sus distintas variantes, de manera tal que una persona medianamente versada en la materia puede comprender inequívocamente el alcance y la relación estructural”

Se aclara que, no es así porque, se presenta una reivindicación 6, que se refiere en su primera opción a un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 83 y, dicha secuencia, no contiene las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno del anticuerpo de la reivindicación 1. Así las cosas, la opción 1 de la reivindicación 6 no comparte características técnicas esenciales estructurales comunes con los anticuerpos contemplados en la reivindicación 1 y sus dependientes y, se refiere a una molécula de anticuerpo diferente que pertenece a otro grupo inventivo. Por lo tanto, se mantiene la objeción por falta de unidad de invención para el capítulo reivindicatorio radicado el 15 de octubre de 2021.

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



Oficio N° 18725 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

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° 18725 de 29 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011155

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011155		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/026160		5 de abril de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07/04/2017				X					
Solicitante									
MERCK SHARP & DOHME CORP., AGENUS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		6 a 25 parcialmente	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 25					
Palabras clave utilizadas				ANTICUERPOS, ILT4, LILRB2,					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/28, A61P 35/00, A61K 39/395				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas		Citas relevantes del estado de la técnica		Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	CO NC2020/0007485	19/06/2020	-		-		A		
	CO NC2021/0000044	06/01/2021	-		-				
ISA EPO	WO2014164519	09/10/2014	-		-		A		
	WO2015179633	26/11/2015	-		-				
	WO2016144728	15/09/2016	-		-				
	WO2016111947	14/07/2016	-		-				
	Deng, M.	07/08/2014	SEQ ID NO: 62		H*G*Y*C (100% identidad)		A		
Wu, C. L.	09/2016	-		-					
Patent Lens	US_2007_0179086	02/08/2007	SEQ ID NO: 57, 63 y 69		SEQ ID NO: 185 (91,7%)		A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Deng, M., Lu, Z., Zheng, J., Wan, X., Chen, X., Hirayasu, K., Sun, H., Lam, Y., Chen, L., Wang, Q., Song, C., Huang, N., Gao, G. F., Jiang, Y., Arase, H., & Zhang, C. C. (2014). A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. Blood, 124(6), 924–935. https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-549162							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O		Wu, C. L., Svendsen, S. G., Riviere, A., Desgrandchamps, F., Carosella, E. D., & LeMaoult, J. (2016). Multiplex bead-based immunoassay for the free soluble forms of the HLA-G receptors, ILT2 and ILT4. Human immunology, 77(9), 720–726. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.01.017							
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.					“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.					“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.				
“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.					“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.				
“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.									
Fecha del reporte de búsqueda: 18/11/2021									
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ									

