

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

Señor(a)
PFIZER INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“ANTICUERPO ANTI-FLT3, MÉTODO PARA PRODUCIRLO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2018/053908

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de mayo de 2018.

PRIORIDAD(ES): US 62/514,574 2 de junio de 2017

US 62/660,908 20 de abril 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 20 de enero de 2022, bajo el número NC2019/0013611, 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 11 del radicado N° NC2019/0013611 del 20 de enero de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos (por ejemplo, monoespecíficos o biespecíficos) que traten el cáncer como la leucemia mieloide aguda, con perfiles de seguridad y eficacia mejorados, y adecuados para usar en pacientes humanos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), el método para producir el anticuerpo y la composición farmacéutica que lo comprende.

3. De la solicitud de la 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° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0013611 del 20 de enero de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “ANTICUERPO ANTI-FLT3, MÉTODO PARA PRODUCIRLO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”

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 un anticuerpo aislado que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2017021362 (Abstract, pág. 20, líneas 30-31), US2009297529 (Abstract, párrs. [0002], [0017 – 0024]), Durben M., *et al.*¹ (Abstract) y Kadia T.M., *et al.*² (Tabla 1). En el capítulo reivindicatorio se mencionan ocho anticuerpos que presentan 70% o más de identidad entre las VL, sin embargo, las sustituciones en aminoácidos pueden generar modificaciones sustanciales en las propiedades biológicas del anticuerpo y, por tanto, se evidencia que no comparten las CDRs originando anticuerpos que difieren en características estructurales y biológicas. Cabe aclarar que, el documento US2009297529 divulga VL que también presentan 70% o más de identidad con las VL de la solicitud.

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

Grupo inventivo 1: Anticuerpo P3E10 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171, una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172, y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173, una región VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 20; y una región VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 19 (reivindicaciones 1a, 2a, 3 y 5; 7 a 11 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Anticuerpo P3A1 que comprende una región variable VH que comprende: una CDR1 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 44 o 50, una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 51 o 52, y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 53, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 150; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 151; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 152; una región VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 6; una región VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 5; un ácido nucleico que codifica el anticuerpo; un vector que comprende el ácido nucleico; una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico; una composición farmacéutica

¹ Durben M., *et al.* (2015). Characterization of a Bispecific FLT3 X CD3 Antibody in an Improved, Recombinant Format for the Treatment of Leukemia. *The American Society of Gene & Cell Therapy*, 23(4). Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001616300843>

² Kadia T.M., *et al.* (2016). New drugs in acute myeloid leukemia. *Annals of Oncology*, 27(5). Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419374071>



Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

que comprende el anticuerpo; y método para producir un anticuerpo (reivindicaciones 1b, 2b, 4 y 6; 7 a 11 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Anticuerpo P4C7 que comprende una región variable VH que comprende: una CDR1 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 44 o 45, una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 46 o 47, y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 48; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 147; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 148; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 149; una región VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 4; y una región VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3; un ácido nucleico que codifica el anticuerpo; un vector que comprende el ácido nucleico; una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico; una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo; y método para producir un anticuerpo (reivindicaciones 1c y 2c, 7 a 11 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Anticuerpo P8B6 que comprende una región variable VH que comprende: una CDR1 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 127 o 128; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 129 o 130; y una CDR3 VH que comprende las secuencias mostradas en la SEQ ID NO 131; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 189; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 190; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 191; una región VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 32; y una región VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 31; un ácido nucleico que codifica el anticuerpo; un vector que comprende el ácido nucleico; una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico; una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo; y método para producir un anticuerpo (reivindicaciones 1d y 2d, 7 a 11 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Anticuerpo P08B06EE que comprende una región variable VH que comprende: una CDR1 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 127 o 128; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 129 o 130; y una CDR3 VH que comprende las secuencias mostradas en la SEQ ID NO 245; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 189; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 190; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 256; una región VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 205; y una región VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 204; un ácido nucleico que codifica el anticuerpo; un vector que comprende el ácido nucleico; una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico; una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo; y método para producir un anticuerpo (reivindicaciones 1e y 2e, 7 a 11 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Anticuerpo P04A04 que comprende una región variable VH que comprende: una CDR1 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 127 o 246; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 248 o 249; una CDR3 VH que comprende las secuencias mostradas en la SEQ ID NO 250; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 257; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 190; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada



Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

en la SEQ ID NO: 258; una región VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 207; y una región VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 206; un ácido nucleico que codifica el anticuerpo; un vector que comprende el ácido nucleico; una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico; una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo; y método para producir un anticuerpo (reivindicaciones 1f y 2f, 7 a 11 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Anticuerpo P08B03 que comprende una región variable VH que comprende: una CDR1 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 44 o 50; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 253 o 252; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 254; y una región variable (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 177, una CDR2 VL que comprende la SEQ ID NO: 259; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 260; una región VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 211; y una región VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 210; un ácido nucleico que codifica el anticuerpo; un vector que comprende el ácido nucleico; una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico; una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo; y método para producir un anticuerpo (reivindicaciones 1g y 2g, 7 a 11 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Anticuerpo P5F7 que comprende una región variable VH que comprende: una CDR1 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 103 o 104; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 105 o 106; una CDR3 VH que comprende las secuencias mostradas en la SEQ ID NO 107; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 177; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 178; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 179; una región VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 24; y una región VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 23; un ácido nucleico que codifica el anticuerpo; un vector que comprende el ácido nucleico; una célula huésped aislada que comprende el ácido nucleico; una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo; y método para producir un anticuerpo (reivindicaciones 1h y 2h, 7 a 11 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.



Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de junio 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
D1	US20090297529	“Anti-FLT3 antibodies”	3 de diciembre de 2009
D2	WO2013092001	“Bispecific antibody molecule”	27 de junio de 2013

El documento D1³ divulga anticuerpos humanos y sus fragmentos, que se unen específicamente al receptor de tirosina quinasa 3 de tipo Fms humano (FLT3), los cuales se usan para tratar el crecimiento de células cancerosas.

El documento D2⁴ divulga una molécula de anticuerpo biespecífico capaz de mediar la activación restringida de células inmunes diana y un método para su producción.

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173; o (...)”* (Radicado N° NC2019/0013611 del 20 de enero de 2022).

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende:	Un anticuerpo que se une específicamente a FLT3 que comprende (Párr. [0018]):	Métodos para producir anticuerpos biespecíficos que se unen a FLT3 (Abstract, párrs. [0099 - 00100], ejemplos I y II).

³<https://patentimages.storage.googleapis.com/7a/55/eb/2d35930207e1c1/US20090297529A1.pdf>

⁴ <https://patentimages.storage.googleapis.com/e5/dc/67/93ec11b28889ec/WO2013092001A1.pdf>

Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173;	Una región variable de cadena pesada que comprende: la SEQID NO: 1 o 2 (CDRH1), SEQ IDNO: 3 (CDRH2), SEQ ID NO: 4(CDRH3); y una región variable de cadena ligera que comprende: la SEQ ID NO: 6 (CDRL1), SEQID NO: 8 (CDRL2) y SEQ ID NO:9 (CDRL3) (Párr. [0018]).	Métodos para preparar una molécula de anticuerpo biespecífico, por ejemplo, la conjugación química de dos anticuerpos monoclonales diferentes o la producción recombinante con líneas celulares conocidas o en animales transgénicos (Párrs. [0087], [00105 – 00108]); las secuencias que codifican las regiones que comprenden el anticuerpo son transferidas al vector y pueden ser modificadas por sustituciones o deleciones de aminoácidos para diferentes propósitos (Párr. [00130]). Los métodos permiten obtener anticuerpos quiméricos, humanos o humanizados (Párrs. [0088], [00102 – 00104], ejemplos I y II).
---	---	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos que se unen con alta afinidad a FLT3 humano (Párrs. [0018] y [0118], Reivs. 1-13), los cuales inhiben la fosforilación inducida por FL de FLT3 de tipo salvaje y quinasas cadena abajo de las rutas MPK, PI3K y STAT5 en pacientes con leucemia y de esta manera permite tratar el crecimiento de las células cancerosas (Párrs. [0002], [0010] y [0123]). Este documento también divulga que los anticuerpos muestran una capacidad mejorada para activar funciones efectoras inmunes aguas abajo, incluidas ADCC (Párr. [0011]) y, además, los anticuerpos denominados EB10 y D4-3 se unen a un epítopo dentro del dominio 4 de FLT3 humano (Párrs. [0014], [0044] y [0136]); el anticuerpo EB10 tiene una EC₅₀ e IC₅₀ entre 0.5 y 1.0 nM, K_a (1/Ms) de 3.52 x 10⁵, K_d (1/s) de 5.5 x 10⁻⁵ y una K_D (M) de 1.58 x 10⁻¹⁰. Así mismo, el anticuerpo D4-3 tiene una EC₅₀ de 0.2 nM, IC₅₀ de 7 nM, K_a (1/Ms) de 1.9 x 10⁵, K_d (1/s) de 5.1 x 10⁻⁵ y una K_D (M) de 2.7 x 10⁻¹⁰ (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8). Finalmente, el documento también menciona que los anticuerpos pueden usarse solos o en combinación con un agente o tratamiento antineoplásico (Párr. [0027]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera.

No se evidencia un efecto asociado al incluir las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera porque las características mencionadas en la tabla 6 del capítulo descriptivo no muestran un efecto mejorado respecto al estado de la técnica. Adicionalmente, no es posible tal como se encuentra redactada la reivindicación asociar algún otro efecto técnico solo por modificar las CDRs reclamadas. Cabe resaltar que, en ninguno de los ejemplos que tratan de: la destrucción de células neoplásicas (Ej. 2), inducción de la ablación del tumor en modelo de xenoinjerto (Ej. 3), actividad antitumoral (Ej. 4) y la actividad citotóxica *in vitro* (Ejs. 5 y 6), se muestra el efecto asociado al anticuerpo reclamado (P3E10) ni el efecto asociado a las CDRs.

Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-FLT3 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo anti-FLT3 alternativo?

Sin embargo, los métodos para obtener anticuerpos anti-FLT3 que se unan con alta afinidad al dominio 4 de la molécula FLT3 ya están divulgados en el documento D2, que se refiere a métodos para preparar una molécula de anticuerpo biespecífico que se une a FLT3 humano, por ejemplo, la conjugación química de dos anticuerpos monoclonales diferentes o la producción recombinante con líneas celulares conocidas o en animales transgénicos (Párrs. [0087], [00105 – 00108], Reivs. 53-57); las secuencias que codifican las regiones que comprenden el anticuerpo son transferidas al vector y pueden ser modificadas por sustituciones o deleciones de aminoácidos para diferentes propósitos (Párr. [00130]). Los métodos permiten obtener anticuerpos quiméricos, humanos o humanizados (Párrs. [0088], [00102 – 00104], ejemplos I y II). Tradicionalmente, la producción recombinante de anticuerpos biespecíficos se basa en la coexpresión de dos pares de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina, donde las dos cadenas pesadas tienen diferentes especificidades de unión. Debido al surtido aleatorio de cadenas pesada y ligera, se produce una mezcla potencial de diez estructuras de anticuerpos diferentes, de las cuales solo una tiene la especificidad de unión deseada. Un enfoque alternativo implica fusionar los dominios variables con las especificidades de unión deseadas a la región constante de la cadena pesada que incluye al menos parte de la región bisagra, las regiones CH2 y CH3. El ADN que codifica estas fusiones y, si se desea, la cadena ligera, se insertan en vectores de expresión separados y luego se cotransfectan en un organismo huésped adecuado. Sin embargo, es posible insertar las secuencias codificantes de dos o las tres cadenas en un vector de expresión (Párr. [0087]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a seguir los métodos del documento D2 para producir anticuerpos anti-FLT3 del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende el ácido nucleico, la línea celular que comprende el vector de expresión, un método para producir y purificar el anticuerpo y una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo (Párrs. [0025], [0105] y [0115] y reivs. 14-24).

Las reivindicaciones dependientes 2, 3, 5 y 7 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo 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	US2009297529	1 a 3, 5 y 7 a 11	Nivel inventivo
D2	WO2013092001	1 a 3, 5 y 7 a 11	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que respecto a la objeción realizada en unidad de invención “(...) me permito nuevamente llamar la atención al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en



Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

donde, y únicamente con el propósito de facilitar el trámite, las secuencias del anticuerpo P5A3 fueron eliminadas de las Reivindicaciones 1 y 2. En cuanto a los anticuerpos restantes reclamados en las Reivindicaciones 1 y 2, me gustaría señalar que comparten una homología de alrededor del 70 % entre sus VL-CDR según lo señalado en la Reivindicación 1. Es decir, anticuerpos ahora reclamados están abarcados por un único concepto inventivo, el cual no se encuentra divulgado en los documentos citados por el Despacho cumpliendo lo establecido en el Art. 25 de la Decisión 486 (...).”.

Es oportuno aclarar que, aunque los anticuerpos presentados en la solicitud comparten una homología de alrededor del 70% entre sus VL-CDR se evidencia que el anticuerpo divulgado en D1 tiene la VL que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 23 (Párrs. [0023]), la cual comparte una identidad superior al 70% con respecto a las VL de algunos anticuerpos de la solicitud (Ver alineamiento 1). De esta manera, los anticuerpos presentados en la solicitud no comparten un único concepto inventivo, dado que, si el argumento es la homología entre las secuencias VL, este concepto no sería nuevo ni inventivo con relación a lo divulgado en el documento D1.

Sequences producing significant alignments

Download ▼ New Select columns ▼ Show 100 ▼ ?

☒ select all 1 sequences selected

[Graphics](#) [Multiple alignment](#) New [MSA Viewer](#)

	Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per Ident	Acc. Len	Accession
☒	unnamed protein product		187	187	100%	1e-68	87.85%	107	Query_49837

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

IDN°23(D1)

IDN°5(solicitud)

** ** *****

DIOMTOSPSSLSASVGDRVTITCRASOSISSYLNWYOOKPGKAPKLLIYAASSLOSGVPS

DIOMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS

IDN°23(D1)

IDN°5(solicitud)

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCOOSYSTPFTFGPGTKVDIK

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGQGTKVEIK

Alineamiento 1. Entre las secuencias ID NO:5 de la solicitud y la SEQ ID NO 23 del documento D1

En este mismo sentido, si la diferencia entre el estado de la técnica y la presente solicitud son las secuencias CDRs incluidas en las VL y VH de los anticuerpos, se debe mencionar que de acuerdo con la tabla 2 del capítulo descriptivo, cada secuencia de CDR es diferente y esta secuencia es la que da especificidad y al variarla se espera que se generen diferentes anticuerpos con diferentes efectos como se puede evidenciar en el ejemplo 4 del capítulo descriptivo de la presente solicitud, del modelo de xenoinjerto ortoptico Eo11 donde se encontró que en la dosis analizada el anticuerpo P8B6 no tenía actividad antitumoral, mientras el anticuerpo 6B7 era ablativo tumoral.

Así las cosas, la objeción por unidad inventiva se sigue manteniendo a pesar de los argumentos del solicitante en respuesta al oficio No 14586 y como se indica en el numeral 4 de unidad de invención del presente oficio.

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “a pesar de unirse a la misma diana, ninguno de los anticuerpos descritos en D1 tiene las seis secuencias de CDR de cualquiera de los anticuerpos reclamados en la Reivindicación 1 de la presente solicitud”

Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

Se aclara que, tiene razón porque como se indicó en este oficio, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera. Por esa misma razón, esta Oficina no objeto por novedad la materia reclamada sino por nivel inventivo. Adicionalmente, es preciso mencionar que si bien la materia objeto de estudio se considera nueva también debe cumplir con el requisito de nivel inventivo.

El solicitante argumenta que *“los anticuerpos de la presente solicitud muestran más de un efecto técnico derivado de las diferencias estructurales con D1. Esta extensa evidencia experimental demuestra una combinación beneficiosa de los efectos de los anticuerpos reclamados en el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas a la expresión de FLT3, por ejemplo, la reducción en la proliferación (o la destrucción) de células neoplásicas o cancerosas, la inhibición de la metástasis de células neoplásicas, la reducción o disminución del tamaño del tumor que expresa FLT3, remisión de una enfermedad asociada a FLT3 (p. ej., cáncer), disminución de los síntomas resultantes de una enfermedad asociada a FLT3 (p. ej., cáncer), aumento de la calidad de vida de quienes padecen una enfermedad asociada a FLT3 (p. ej., , cáncer), disminución de la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar una enfermedad asociada a FLT3 (p. ej., cáncer), el aplazamiento en la progresión de una enfermedad asociada a FLT3 (p. ej., cáncer), curar una enfermedad asociada a FLT3 (p. ej., cáncer) y/o prolongar la supervivencia de pacientes que tienen una enfermedad asociada con FLT3 (p. ej., cáncer), entre otras”*

Se aclara que, no todos los anticuerpos reclamados muestran los efectos mencionados por el solicitante, como es el caso de P8B6 el cual no mostro actividad antitumoral de acuerdo con el ejemplo 4 del capítulo descriptivo. Adicionalmente, se evidencia que los ejemplos 2 a 6 no incluyen el anticuerpo P3E10 materia reclamada en el grupo inventivo 1 y objeto de examen de patentabilidad del presente oficio, por lo tanto, no es posible atribuir un efecto técnico a la estructura completa de dicho anticuerpo. Ahora bien, tal como se encuentra reclamado el anticuerpo y, dado que, la única diferencia con respecto a D1 son las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera que dan especificidad de unión al antígeno se evidencia que el anticuerpo P3E10 tiene un K_D de 106 nM, es decir, 1.06×10^{-7} (Tabla 6) mientras que el anticuerpo EB10 divulgado en D1 tiene un K_D de 1.58×10^{-10} nM, lo cual indica que este último anticuerpo es mejor que el reclamado por la solicitud (Tabla 8).

Adicionalmente, el solicitante sostiene que *“De acuerdo con el Ejemplo 1 (Tabla 6) del Capítulo Descriptivo, los anticuerpos reclamados demuestran buenos valores de cinética y afinidad a 37°C en formatos IgG y scFV. En particular, los anticuerpos de las invenciones demuestran KD para FLT3 humano de incluso 2,5 nM”*.

Se aclara que, en términos de definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial, que en este caso son las CDRs de la solicitud respecto al documento D1, se dice que el mismo esta sobre la cinética y afinidad de los anticuerpos reclamados en formatos IgG y scFV. Sin embargo, contrario a la afirmación del solicitante, debe mencionarse que la cinética no solo está relacionada con las CDRs sino que depende de la estructura completa y formato del anticuerpo. Siendo el K_D de EB310 divulgado en D1 (Tabla 8) menor que el K_D de P3E10 en cualquiera de los dos formatos (Tabla 6), de esta forma no se evidencia un efecto asociado al incluir las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera porque las características mencionadas en la tabla 6 del capítulo descriptivo para todos los anticuerpos reclamados no muestran un efecto



Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

mejorado respecto al estado de la técnica. Así mismo, los demás efectos reclamados no se pueden atribuir únicamente a las CDRs porque se espera se deban a la estructura completa de los anticuerpos.

Argumentos respecto a D2

El solicitante sostiene que *“este segundo documento no proporciona las enseñanzas que faltan en D1 que guiarían de forma obvia a la persona medianamente versada en la materia a la secuencia particular de los anticuerpos reclamados en la Reivindicación 1. Por lo tanto, D1 o D2 no proporcionan todas las enseñanzas y guías necesarias motivarían de forma obvia y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a llegar a las características estructurales reclamadas. En otras palabras, el arte previo citado por el Despacho no proporciona información suficiente para que dicha persona llegue de forma obvia a los anticuerpos reclamados en la presente solicitud”*

Se aclara que, no es así porque los métodos para obtener un anticuerpo anti-FLT3 que se una con alta afinidad al dominio 4 de la molécula FLT3 ya están divulgados en el documento D2. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a seguir los métodos del documento D2 para producir anticuerpos anti-FLT3 del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Por otra parte, si bien la combinación de secuencias particulares reclamadas no está divulgada en el estado de la técnica para una persona normalmente versada en la materia si fuera obvio producir diferentes anticuerpos alternativos como los reclamados mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en el documento D2.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante reitera que *“los anticuerpos reclamados proporcionan efectos mejorados que no pueden ser predichos razonablemente de dichos documentos. Estos resultados son una clara evidencia del nivel inventivo de los anticuerpos reclamados, porque nada en D1 o D2 habría permitido a la persona medianamente versada en la materia predecir razonablemente que tendrían altas afinidades de unión a hFLT3, una actividad citotóxica relacionada con la dosis in vitro y una eficacia antitumoral in vivo en modelos tumorales de ratón. Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.”*

Continúa el solicitante mencionando que *“En este caso, como se demostró anteriormente, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 o D2, no habría estado motivado para modificar aleatoriamente las secuencias de las CDR de los anticuerpos D1 o D2, ya que ninguno de estos documentos proporciona anticuerpos que tengan las mismas características. Además, la actividad de los compuestos reclamados es completamente sorprendente en comparación a los anticuerpos de D1 y D2, dado que no hay enseñanza en dichos documentos que permita a dicha persona predecir razonablemente que un anticuerpo que tenga las secuencias particularmente reclamadas proporcionaría la actividad aquí presentada. En conclusión, la invención reclamada cumple los dos requisitos establecidos por el MAP, y por lo tanto, la presente*



Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

invención no es obvia a partir del arte previo"

Se reitera que, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera, por lo tanto, el efecto dado por dichas secuencias es la especificidad de unión al antígeno. Sin embargo, se evidencia que el documento D1 divulga el anticuerpo EB10 el cual tiene un K_D de 1.58×10^{-10} nM (Tabla 8), mientras que el anticuerpo P3E10 de la solicitud tiene un K_D de 106 nM, es decir, 1.06×10^{-7} (Tabla 6), lo cual indica que el anticuerpo divulgado en D1 es mejor que el reclamado por la solicitud. Adicionalmente, los efectos reclamados por el solicitante no están demostrados para todos los anticuerpos de la solicitud como es el caso del anticuerpo P3E10 de la reivindicación 1 y que corresponde al grupo inventivo 1 de este oficio. Lo anterior, debido a que ninguno de los ejemplos de 2 a 6 presentados en el capítulo descriptivo muestra cual es el efecto de dicho anticuerpo respecto a las características antitumorales y citotóxicas como si está demostrado a lo largo de los ejemplos para el anticuerpo P5F7 (Ejs. 3 y 6). Así mismo, en el capítulo descriptivo se mencionan que los anticuerpo proporcionados en la solicitud pueden tener entre 1 y 15 sustituciones como se indica en la tabla 5, reconociendo en el mismo texto que con la selección de sustituciones se logran modificaciones sustanciales en las propiedades biológicas del anticuerpo como es el caso de la conformación, adicionando que los cambios en las regiones variables pueden alterar la afinidad y/o especificidad de unión del anticuerpo indicando que también se realizan sustituciones en las CDRs y siendo diferentes en todos los ocho anticuerpos proporcionados en la solicitud, el experto en la materia podría esperar que los cambios en las CDRs generen anticuerpos diferentes con efectos diferentes y, por tanto, no se puede generalizar el efecto mostrado en los ejemplos del capítulo descriptivo para todos los anticuerpos reclamados incluyendo P3E10 mencionado en la reivindicación 1 literal a) del capítulo reivindicatorio presentado en el escrito bajo el radicado N° NC2019/0013611 del 20 de enero de 2022.

Finalmente, por las razones expuestas respondiendo los argumentos del solicitante esta Oficina se permite reiterar que las reivindicaciones reclamadas bajo el radicado N° NC2019/0013611 el 20 de enero de 2022 no cumplen con el requisito de nivel inventivo combinando los documentos D1 y D2 según lo dispuesto en el numeral 6.1 del presente Oficio.

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.



Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

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° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2019/0013611				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2018/053908				31 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
02/06/2017						X					
Solicitante											
PFIZER INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)				1 a 3, 5 y 7 a 11 parcialmente; 4 y 6 completas	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 3, 5 y 7 a 11
Palabras clave utilizadas	Anti-FLT3, antibody, complementarity determining region (CDR), SEQ ID NO 19, 91, 92, 93, 94, 95, 171, 172 y 173.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, A61P 35/02, 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⁾
Patbase	US2009297529	03/12/2009	1 a 3, 5 y 7 a 11	Párrs. [0002], [0010], [0011], [0014], [0018], [0023], [0025], [0027], [0044], [0105], [0115], [0118], [0123], [0136] y [0139 – 0141], Tablas 6-8 y Reivs. 1-24.	Y
	US5554512	10/09/1996	-	-	A
	US2009054358	26/02/2009	-	-	A
	US2012328612	27/12/2012	-	-	A
	WO2013092001 US2015119555	27/06/2013 30/04/2015	1 a 3, 5 y 7 a 11	Párrs. [0087], [0088], [0099], [00100], [00102 – 00108] y [00130], ejemplos I y II y Reivs. 53-57.	Y
	US2013052205	28/02/2013	-	-	A
SCIENCE DIRECT	Durben M., <i>et al.</i>	15/02/2015	-	-	A
	Kadia T.M., <i>et al.</i>	22/01/2016	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Durben M., <i>et al.</i> (2015). Characterization of a Bispecific FLT3 X CD3 Antibody in an Improved, Recombinant Format for the Treatment of Leukemia. <i>The American Society of Gene & Cell Therapy</i> , 23(4), 648-655.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen (Número), pp-pp.		Kadia T.M., <i>et al.</i> (2016). New drugs in acute myeloid leukemia. <i>Annals of Oncology</i> , 27(5), 770–778.			



Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

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: (08/02/2022)	