

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

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 31 de enero de 2022, 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 26 del radicado N° NC2019/0006455 del 31 de enero de 2022.

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. 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 que “cualquier” conjugado que contenga un Ligador-resto droga seleccionado entre todos los posibles sustituyentes de las fórmulas C, D, E y las posibles combinaciones con



Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

cada uno de los anticuerpos, que sean capaz de no inducir degranulación de mastocitos. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que el capítulo descriptivo evidencia únicamente el desarrollo de conjugados que contienen como carga efectiva los compuestos 1, 2, 4, 5, 6 y 7 (Págs. 196-204, tabla. 2). En donde los conjugados J7, J1, J2, J3, JW, JX y JY fueron capaces de ablación de HSCs humanas *in vivo* (Pág. 218, párr. [00396], ej. 7, fig. 13).

Los ejemplos de la descripción no son claros, porque las tablas 2 y 7 describen los conjugados J1 a J22, JW, JX y JY, que contienen los compuestos de carga efectiva 1, 2, 4, 5, 6 y 7. Sin embargo, la descripción de la síntesis de cada compuesto refiere las siguientes siglas (C1) a (C7), y para esta Oficina no es claro si existe una correspondencia directa (Págs. 101-114, ejs. 1-7). Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

4. 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]).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; A-(LB-(D)_n)_y (...)"* (Radicado N° NC2019/0006455 del 31 de enero de 2022).

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° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

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 un Fab o Fab' que comprende (17) un Fab o Fab' que comprende 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; (21) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 14, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 25; 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 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; una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO: 155, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 164; 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], pág. 5, párr. [0014], pág. 69, párr. [00216])

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.

No se evidencia un efecto asociado al incluir las secuencias del anticuerpo anti-cKIT, puesto que la reivindicación no define adecuadamente las características técnicas

Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

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 el documento D1 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 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 (ver alineamientos 1 y 2) y un segundo conjugado fármaco anticuerpo cKIT que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO:155, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 164 (Pág. 69, párr. [00216]), las cuales presentan 97,89 % y 100 % de identidad respecto a las secuencias de las regiones variables VH de SEQ ID NO: 14 y VL de SEQ ID NO: 25 (ver alineamientos 3 y 4).

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      QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGVIPPAEGAPGY 60
WO_2016_020791_A1_154 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGTIGPFEGQPRY 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      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPS 60
WO_2016_020791_A1_163 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPS 60
*****

WO2018116178A1_23      RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYYESITFGQGTKVEIK-    107
WO_2016_020791_A1_163 RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYYESITFGQGTKVEIKR    108
*****
```

Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

```
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: WO2018116178A1_23      100.00  100.00
2: WO_2016_020791_A1_163  100.00  100.00
```

Alineamiento 3. Alineamiento establecido entre la SEQ ID NO: 155 divulgada en el documento D3 y la secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 14 reivindicada, obtenidos a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

```
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: WO2018116178A1_14      100.00   97.89
2: WO2016020791A1_155    97.89   100.00
```

Alineamiento 4. Alineamiento establecido entre la SEQ ID NO: 164 divulgada en el documento D3 y la secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 25 reivindicada, obtenidos a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2018116178A1_25      DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSI
WO2016020791A1_164    DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSI
*****

WO2018116178A1_25      RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
WO2016020791A1_164    RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
*****

WO2018116178A1_25      SDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQW
WO2016020791A1_164    SDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQW
*****

WO2018116178A1_25      LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
WO2016020791A1_164    LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
*****

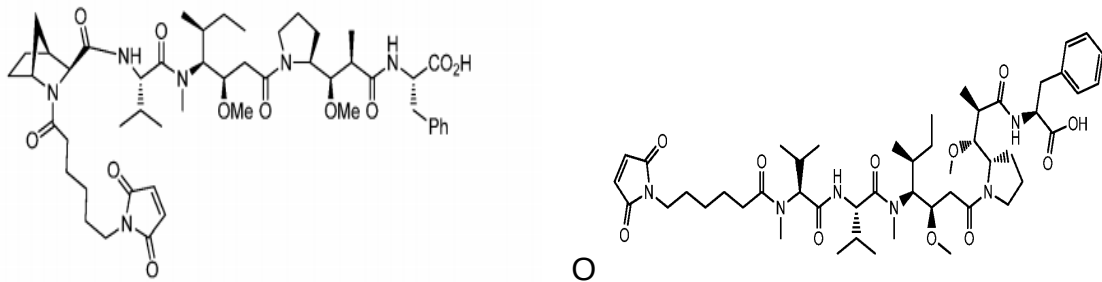
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: WO2018116178A1_25      100.00  100.00
2: WO2016020791A1_164    100.00  100.00
```

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:

Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455



(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 26 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.

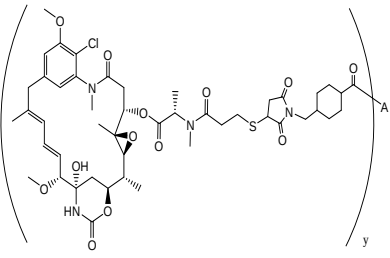
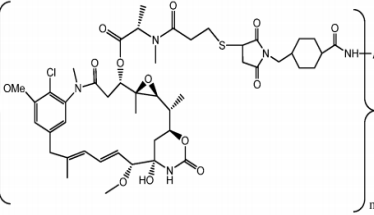
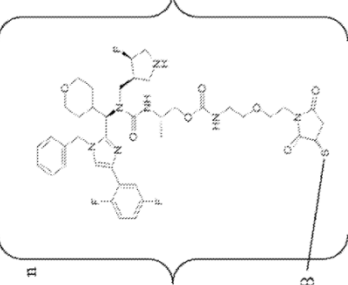
La reivindicación 15 consiste en: “El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se selecciona entre: (...)” (Radicado N° NC2019/0006455 del 31 de enero de 2022).

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, 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 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	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, 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	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

Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

El conjugado contiene la estructura 	 (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 epítipo 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 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) y un segundo conjugado fármaco anticuerpo cKIT que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO:155, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 164 (Pág. 69, párr. [00216]), las cuales presentan 97,89 % y 100 % de identidad respecto a las secuencias de las regiones variables VH de SEQ ID NO: 14 y VL de SEQ ID NO: 25 (ver alineamientos 3 y 4).

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

Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

divulgado en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

6. 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 26	Nivel Inventivo
D2	WO2014/150937	15	Nivel inventivo
D3	WO2016/020791	1 a 26	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que *“En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.”*

Con respecto a lo anterior, esta Oficina considera que le asiste la razón al solicitante, por lo que se considera superada las objeciones en el capítulo reivindicatorio.

Argumentos respecto a la suficiencia en la descripción

El solicitante afirma que *“Por lo tanto, se considera que un experto en la materia podría desarrollar cualquiera de los conjugados reivindicados en las reivindicaciones 8 a 15, que dependen de la reivindicación 1, e incorporan sus limitaciones, basándose en las diversas formas de realización y en los Ejemplos que se proporcionan en la descripción.”*

Se aclara que, se mantiene la objeción por suficiencia en la descripción, porque el solicitante reclama las fórmulas (C), (D) y (E), la cuales contienen múltiples opciones en los sustituyentes y generan un sinnúmero de estructuras, las cuales no fueron desarrolladas por el solicitante y por tanto no presentan suficiencia en los ejemplos de la descripción. Además, el capítulo descriptivo evidencia únicamente el desarrollo de conjugados que contienen como carga efectiva los compuestos 1, 2, 4, 5, 6 y 7 (Págs. 196-204, tabla. 2). En donde los conjugados J7, J1, J2, J3, JW, JX y JY fueron capaces de ablación de HSCs humanas *in vivo* (Pág. 218, párr. [00396], ej. 7, fig. 13). Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a una razonable cantidad de acuerdo con los compuestos que se encuentran enteramente sustentados en el capítulo descriptivo.

Argumentos respecto a la Unidad de invención

El solicitante sostiene *“Respecto a la supuesta falta de unidad de invención, se hace notar que la reivindicación 1 ha sido enmendada para eliminar la referencia a cualquier secuencia relativa a Ab3 (es decir, la reivindicación 1(9)-1(12), 1(23), 1(28) y 1(41)). Las secuencias restantes pertenecientes a Ab1, Ab2, Ab4 y Ab5 comparten características inventivas que son comunes a cada uno de Ab1, Ab2, Ab4 y Ab5. En concreto, estos fragmentos de anticuerpos y sus conjugados no inducen desgranulación de mastocitos. Por lo tanto, como se discute con más detalle a continuación, estos fragmentos de anticuerpos anti- cKit y sus conjugados son inventivos con respecto a la técnica anterior. Por esta razón, la nueva reivindicación 1 no carece de unidad de invención y representa*



Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

un grupo inventivo de conjugados”.

Se aclara que, se asiste la razón al solicitante y por lo tanto se elimina la objeción de nivel inventivo en el requerimiento actual.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante afirma que *“Ninguna de las combinaciones específicas de las secuencias Fab/Fab' CDR, VH/VL y HC/LC que se recitan en la nueva reivindicación 1 se divulgan en D1 y D3 con una identidad del 100% (...)”*

“(...) la reivindicación 1 también ha sido enmendada para recitar que “el conjugado no induce desgranulación de mastocitos”. D1 no revela anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o conjugados de los mismos que no induzcan la desgranulación de los mastocitos (...)”

“Así pues, la presente solicitud demuestra que evitar la desgranulación con el entrecruzamiento es una ventaja única de los fragmentos Fab/Fab' reivindicados y sus conjugados. El entrecruzador en el ensayo in vitro de esta solicitud pretende imitar el potencial de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos para ser multimerizados a través de procesos naturales. Esto podría ser importante en el contexto de la unión a la superficie celular, los anticuerpos anti-droga u otros mecanismos de multimerización que pueden ocurrir in vivo y que podrían influir en el comportamiento cuando se dosifica a un paciente (...)”

Se aclara que, el solicitante tiene razón en afirmar que ninguna de las combinaciones VH/VL presenta una identidad del 100 %. Sin embargo, esta Oficina mantiene la objeción por nivel inventivo porque el documento D3 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]), 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 (ver alineamientos 1 y 2) y un segundo conjugado fármaco anticuerpo cKIT que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO:155, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 164 (Pág. 69, párr. [00216]), las cuales presentan 97,89 % y 100 % de identidad respecto a las secuencias de las regiones variables VH de SEQ ID NO: 14 y VL de SEQ ID NO: 25 (ver alineamientos 3 y 4). Adicionalmente, se indica que la característica *“el conjugado no induce desgranulación de mastocitos”* no se tiene en cuenta en el análisis de nivel inventivo, porque no corresponde a una característica esencial del conjugado sino a un resultado a alcanzar, que además no es posible reconocer dicho efecto técnico para la reivindicación independiente debido a que no se define el enlazador ni el agente citotóxico mediante una razonable generalización de lo contenido en la descripción.

Por último, esta Oficina reitera que es recomendable eliminar las fórmulas (C), (D) y (E), porque no presentan suficiencia en la descripción y mantener únicamente como carga efectiva las estructuras que correspondan a los compuestos 1, 2, 4, 5, 6 y 7 (Págs. 196-204, tabla. 2). Ya que solamente los conjugados J7, J1, J2, J3, JW, JX y JY fueron capaces de ablación de HSCs humanas *in vivo* (Pág. 218, párr. [00396], ej. 7, fig. 13).



Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

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° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2019/0006455				Examen de patentabilidad						
1°				2°		3°		X	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			-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA										
Reivindicaciones objeto de búsqueda					1 a 26					
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	28/10/2015	-	-					A	
	WO2014/150937	18/09/2014	-	-					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 26	(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 26	(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	



Oficio N° 2316 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006455

	US2013/0011406	10/01/2013	-	-	A
(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)					