

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

Señor(a)
NOVO NORDISK A/S

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS PROCOAGULANTES”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/052550
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de febrero de 2018.
PRIORIDAD(ES): CN PCT/CN2017/072796 1 de febrero de 2017.
CN PCT/CN2017/105556 10 de octubre de 2017.
CN PCT/CN2017/115210 8 de diciembre de 2017.
EP 18154489.1 31 de enero 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. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

Se acepta la reivindicación de prioridad PCT/CN2017/115210 del 8 de diciembre de 2017 para las reivindicaciones 1 a 7, 9 y 10; pero no se acepta ninguna prioridad para la reivindicación 8. Por lo tanto, la fecha de determinación del estado de la técnica para la reivindicación 8 será la fecha de presentación internacional que corresponde al 1 de febrero de 2018.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 19 de noviembre de 2021, bajo el número NC2019/0008461, por ajustarse a los requisitos legales.

3. 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 10 del radicado N° NC2019/0008461 del 19 de noviembre de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un anticuerpo capaz de sustituir el Factor de Coagulación VIII (FVIII), cuya ausencia o presencia en concentraciones insuficientes genera coagulopatías como la hemofilia A.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos multiespecíficos procoagulantes que tienen la capacidad de estimular la actividad enzimática del Factor de Coagulación IX activado (FIXa) hacia el Factor de Coagulación

Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

X (FX) y, por lo tanto, sustituir el FVIII; así mismo, proporciona la composición farmacéutica que los comprende.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0008461 el 19 de noviembre de 2021, solicitó la modificación del título a: “ANTICUERPOS MULTIESPECÍFICOS PROCOAGULANTES Y COMPOSICIÓN QUE LOS COMPRENDEN”, la cual no se acepta porque no define los antígenos a los que se unen los anticuerpos. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPOS MULTIESPECÍFICOS PROCOAGULANTES QUE SE UNEN AL FIX/FIXA Y AL FX/FXA Y COMPOSICIÓN QUE LOS COMPRENDE”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítopo que comprende el residuo R338 de FIX/FIXa; sin embargo, la solicitud no ha explorado la innumerable cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que pueden unirse al residuo 338 del factor IX/IXa y tampoco ha explorado estructuras funcionales de anticuerpo que se unan a un único residuo sobre el factor IX/IXa. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras de anticuerpos exploradas en la solicitud, esto se logra incluyendo las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y pesada o de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) para cada uno de los sitios de unión del anticuerpo multiespecífico en la reivindicación independiente.
- Las reivindicaciones 2 a 7 y 9 carecen de sustento porque reclaman un anticuerpo multiespecífico en función de los residuos particulares reconocidos sobre el FIX/FIXa y el FX/FXA, lo cual abarca una cantidad de anticuerpos aún no explorados por el solicitante. Se sugiere definir el anticuerpo mediante sus características técnicas funcionales y estructurales, es decir, por medio de las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y pesada o de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) para cada uno de los sitios de unión del anticuerpo multiespecífico.
- La reivindicación 7 carece de sustento porque pretende caracterizar el anticuerpo por su capacidad de unión a “uno o más” residuos de FX/FXA, no obstante, la solicitud no ha explorado todas las alternativas de anticuerpos que se unan a un único residuo en el factor X ni ha explorado estructuras funcionales que reconozcan solamente un aminoácido sobre el FX/FXA. Se sugiere definir el dominio de unión al FX/FXA mediante sus características técnicas estructurales, es decir, sus secuencias de región variable de cadena ligera y pesada o sus CDRs.



Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

- La reivindicación 8 no es clara porque señala que el anticuerpo comprende “*las secuencias de CDR del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo (...)*”, “*las secuencias CDR del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo (...)*”, pero las secuencias indicadas en la reivindicación no corresponden a secuencias de CDRs sino a secuencias de regiones variables. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes e indicar en la reivindicación que las SEQ ID NO: 177 a 188 son secuencias de regiones variables.

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

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), puesto que, se reclama un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión al antígeno que se une a un epítopo que comprende el residuo R338 de FIX/FIXa; sin embargo, la solicitud no ha explorado la innumerable cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que pueden unirse al residuo 338 del factor IX/IXa y tampoco presenta un desarrollo concreto y explícito con pruebas técnicas de estructuras funcionales de anticuerpo que se unan a un único residuo sobre el factor IX/IXa. De igual manera, no se describe de forma suficientemente completa cualquier anticuerpo que se una al epítopo y residuos de aminoácidos particulares mencionados ni es posible extrapolar los efectos técnicos divulgados en el capítulo descriptivo a cualquier anticuerpo con cualquier estructura por el simple hecho de unirse a un epítopo con residuos específicos. Cabe resaltar que, si bien la provisión de anticuerpos contra epítopos convencionales (lineales) se considera dentro del conjunto de habilidades de la persona normalmente versada en la materia, la provisión de anticuerpos contra epítopos conformacionales o discontinuos no lo es. Por lo tanto, la materia reclamada no se encuentra divulgada de forma suficientemente completa.

4.4. Dibujos y secuencias (Art. 28 Decisión 486)

Dibujos

- La figura 4 no se encuentra rotulada como “Figura 4”. Se sugiere incorporar la numeración en la figura.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica para las reivindicaciones 1 a 7, 9 y 10 es el 8 de diciembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad PCT/CN2017/115210. La fecha para determinar el estado de la técnica para la reivindicación 8 es el 1 de febrero de 2018, que corresponde a la fecha de presentación internacional.

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	Uchida, N., <i>et al. Blood</i>	“A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII–mimetic bispecific antibody, in healthy subjects”	31 de marzo de 2016

Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

D2	Kerschbaumer, R. J., et al. <i>The Journal of biological chemistry</i>	“An Antibody Specific for Coagulation Factor IX Enhances the Activity of the Intrinsic Factor X-activating Complex”	24 de septiembre de 2004
----	--	---	--------------------------

El documento D1¹ divulga un estudio sobre el tratamiento de la hemofilia A con el anticuerpo procoagulante ACE910, un anticuerpo biespecífico que se une al factor IX activado y al factor X e imita la función del factor de coagulación VIII (Pág. 1633, Resumen).

El documento D2² divulga la evaluación del anticuerpo monoclonal 224AE3 que se une al FIXa y tiene el potencial de incrementar la activación intrínseca del FX. La unión del anticuerpo al FIXa mejoró las propiedades catalíticas del complejo de activación intrínseca del FX de dos maneras: (i) el factor VIIIa se unió al complejo FIXa-anticuerpo con una afinidad más de 18 veces superior a la del FIXa, y (ii) el número de recambio (k_{cat}) del complejo enzimático aumentó de 2 a 3 veces, mientras que el K_m del FX no se vio afectado (Pág. 40445, Resumen).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX que comprende (...)*” (Radicado N° NC2019/0008461 del 19 de noviembre de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX que comprende	Un anticuerpo biespecífico (ACE910) que comprende (Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17)	Un anticuerpo (224AE3) que comprende (Pág. 40446, Col. Der., líneas 1 a 6)
un primer sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada del mismo (FIXa)	Un primer sitio de unión a FIX (Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17)	Un sitio de unión a FIX/FIXa (Pág. 40446, Col. Der., líneas 1 a 6)
un segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada del mismo (FXa)	Un segundo sitio de unión a FX (Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17)	No menciona
en donde el primer sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítipo que comprende el residuo de aminoácido R338 de FIX/FIXa	No menciona	Se une a la cadena pesada de FIX/FIXa, específicamente en el dominio proteasa (Pág. 40446, Col. Der., líneas 1 a 6)
el segundo sitio de unión a antígeno es capaz de unirse	El segundo sitio de unión se une al dominio EGF-2 de FX (Ver	No menciona

1 Uchida, N., Sambe, T., Yoneyama, K., Fukazawa, N., Kawanishi, T., Kobayashi, S., Shima, M. (2016). A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*, 127(13). Recuperado desde: <https://ashpublications.org/blood/article/127/13/1633/34778/A-first-in-human-phase-1-study-of-ACE910-a-novel>
2 Kerschbaumer, R. J., Riedrich, K., Kral, M., Varadi, K., Dorner, F., Rosing, J., & Scheiflinger, F. (2004). An antibody specific for coagulation factor IX enhances the activity of the intrinsic factor X-activating complex. *The Journal of biological chemistry*, 279(39). Recuperado desde: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)77130-9/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)77130-9/fulltext)

Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

en el dominio EGF-2 y/o subunidad catalítica de FX/FXa	Kitazawa, T., <i>et al.</i> , Pág. 1351, Col. Der., líneas 8 a 10) ³	
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo biespecífico (ACE910) que comprende un primer sitio de unión a FIX y un segundo sitio de unión a FX (Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17), donde el segundo sitio de unión se une al dominio EGF-2 de FX (Ver Kitazawa, T., *et al.*, Pág. 1351, Col. Der., líneas 8 a 10)³. El anticuerpo ACE910 fue bien tolerado a una dosis de hasta 1 mg/kg, demostró una vida media plasmática más larga en comparación con los tratamientos actuales para la hemofilia A y exhibió actividad procoagulante mimética del FVIII, sin indicios de hipercoagulabilidad (Pág. 1640, Col. Der., líneas 7 a 13).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo reclamado se une a un epítopo que comprende el residuo de aminoácido R338 de FIX/FIXa.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que no está probada la obtención de anticuerpos funcionales que solamente reconozcan el aminoácido R338 de FIX/FIXa ni que la unión a un único residuo confiera un efecto diferencial. No hay evidencia de que el incluir específicamente un anticuerpo que se una a un epítopo que comprende el residuo de aminoácido R338 de FIX/FIXa o que se una a los residuos indicados y esté definido solamente mediante características funcionales proporcione un efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el anticuerpo biespecífico (ACE910) que comprende un primer sitio de unión a FIX y un segundo sitio de unión a FX, donde el segundo sitio de unión se une al dominio EGF-2 de FX, que presenta actividad procoagulante, ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 1640, Col. Der., líneas 7 a 13). Adicionalmente, el anticuerpo reclamado no se define mediante sus características técnicas estructurales, es decir, a partir de las secuencias de aminoácidos para sus regiones variables de cadena ligera y pesada o para sus CDRs. Por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas para los anticuerpos con estructuras específicas evaluados en el capítulo descriptivo con la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo biespecífico de unión a FIX/FIXa y a FX/FXa conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, las metodologías para producir anticuerpos de unión a FIX que reconocen un epítopo en el dominio proteasa de FIX/FIXa, ya están divulgadas en el documento D2 que se refiere al anticuerpo 224AE3 que se une a la cadena pesada de FIX/FIXa, específicamente en el dominio proteasa (Pág. 40446, Col. Der., líneas 1 a 6). El anticuerpo aumentó la actividad catalítica del complejo FVIIIa-FIXa-Ca²⁺-fosfolípido, incrementó la afinidad del FIXa por el FVIIIa ~18 veces, causó un incremento de 2.5 veces el *K*_{cat} de activación del FX, y a concentraciones bajas de FIXa y FVIIIa, el anticuerpo aumentó la activación del FX a FXa más de 30 veces (Pág. 40449, Col. Der., 21 a 30).

3 Kitazawa, T., Esaki, K., Tachibana, T., Ishii, S., Soeda, T., Muto, A., Kawabe, Y., Igawa, T., Tsunoda, H., Nogami, K., Shima, M., & Hattori, K. (2017). Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thrombosis and haemostasis*, 117(7). Ver Pág. 1351. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6292136/>

Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un sitio de unión a FIX/FIXa que reconozca el dominio proteasa del FIX/FIXa del documento D2 en el anticuerpo biespecífico 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 que el anticuerpo se administró como una solución de ACE910 a 80 mg/mL (Pág. 1634, Col. Izq., Párr. 7).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7, 9 y 10 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	Uchida, N., <i>et al. Blood</i>	1 a 7, 9 y 10	Nivel Inventivo
D2	Kerschbaumer, R. J., <i>et al. The Journal of biological chemistry</i>	1 a 7, 9 y 10	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al título

El solicitante argumenta que:

“Siguiendo las sugerencias de la Examinadora y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

‘Anticuerpos multiespecíficos procoagulantes y composición que los comprenden’”

Se aclara al solicitante que no se acepta la modificación al título porque no define específicamente los antígenos a los que se unen los anticuerpos multiespecíficos, por lo cual se sugiere un nuevo título, tal como se indica el numeral 4.1 del presente oficio.

Argumentos respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

El solicitante señala que:

“En cuanto a la objeción de la reivindicación 1 y sus dependientes, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora debido a que dichas reivindicaciones definen adecuadamente el anticuerpo multiespecífico que se reclama en la presente invención. Particularmente, dichas reivindicaciones reclaman los residuos de epítomos, los cuales comprenden características estructurales en las dianas, incluido el factor IX, y, además, proporcionan múltiples características funcionales, por ejemplo, el hecho de que los anticuerpos reclamados son capaces de unirse tanto al factor IX y Factor X, además de ser capaces de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX. Por lo tanto, es

Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

completamente evidente que dicha combinación de características corresponden (sic) a las características esenciales de la presente invención que permiten definir adecuadamente los anticuerpos reclamados y alejar la invención del arte previo de la misma. Así las cosas, para cualquier persona medianamente versada en la materia es totalmente claro que las reivindicaciones reclamadas en la presente invención se encuentran adecuadamente definidas y soportada en el Capítulo Descriptivo, y además a partir de dicha información dicha persona se encontraría en plena capacidad de reproducir la presente invención sin necesidad de llevar a cabo una experimentación adicional exhaustiva. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto (...)"

Al respecto, esta Oficina se permite manifestar su desacuerdo con los argumentos del solicitante, puesto que, la definición del dominio de unión al factor IX únicamente mediante la mención de un residuo de aminoácido no permite establecer con certeza la estructura del anticuerpo. Adicionalmente, no está sustentado en la descripción la inmensa cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que reconozcan solamente un residuo sobre el factor IX y tampoco está probada la obtención de moléculas de unión funcionales que se unan a un solo residuo ni a los residuos particulares reclamados en las reivindicaciones.

Frente al argumento según el cual, una persona normalmente versada en la materia se encontraría en capacidad de reproducir la invención sin necesidad de experimentación adicional, a partir de la información divulgada en el capítulo descriptivo; es preciso aclarar que la obtención de anticuerpos que reconozcan epítopos conformacionales no es predecible y requiere de experimentación adicional, más aún cuando el epítipo no se describe de forma completa. Se le recuerda al solicitante que un epítipo conformacional o discontinuo normalmente comprende entre 10 y 22 residuos de aminoácidos⁴, por lo que la definición mediante un único residuo ciertamente es insuficiente.

De igual manera, los anticuerpos deben definirse mediante sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales, por lo que, en el caso particular de la presente solicitud, se debería caracterizar como un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX que comprende un primer sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada del mismo (FIXa), y un segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada del mismo (FXa), indicando las secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO) de las regiones variables de cadena ligera y pesada o de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) para cada uno de los sitios de unión del anticuerpo multiespecífico.

Argumentos respecto a las figuras

El solicitante indica que:

"En cuanto a la objeción a las figuras, me permito adjuntar hojas sustitutas para cada una de las figuras 1 y 4 en donde se puede evidenciar claramente la información que cada una de estas comprende. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto."

4 Van Regenmortel, M.H. (2009) What Is a B-Cell Epitope?. En: Schutkowski, M., Reineke, U. (eds) Epitope Mapping Protocols. Methods in Molecular Biology™ (Methods and Protocols), vol 524. pp 3-20. Humana Press. Recuperado desde: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-59745-450-6_1



Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

Frente a lo anterior, esta oficina aclara que persiste la objeción a las figuras, puesto que la figura 4 no se encuentra identificada, razón por la cual se sugiere incluir el nombre “Figura 4” en esta.

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante sostiene que:

“(…) D1 divulga un anticuerpo biespecífico humanizado recombinante, particularmente, el ACE910, el cual se une al factor IX activado y al factor X e imita la función de cofactor del factor VIII (FVIII). D1 también enseña que el ACE910 acortó el tiempo de tromboplastina parcial activada y aumentó la altura máxima de generación de trombina de una manera dependiente de la dosis.

Específicamente, los perfiles de PK y PD de ACE910 fueron similares en sujetos sanos japoneses y de tez blanca y sugieren que ACE910 será un tratamiento profiláctico eficaz y conveniente de la hemofilia A. Sin embargo, y contrario a lo señalado por la Examinadora, D1 no divulga todas las características esenciales de la presente invención, en particular, dicho documento no divulga que el anticuerpo es capaz de unirse a un epítipo que comprende el residuo de aminoácido R338 de FIX/FIXa, lo cual corresponde a una característica esencial de la presente invención. Así las cosas, es completamente evidente que la presente invención es novedosa a la luz de D1 debido a que dicho documento no menciona explícitamente todas las características del anticuerpo aquí reclamado.

Ahora bien, la Examinadora en su análisis de novedad señala que ‘el primer sitio de unión a antígeno de dicho anticuerpo tiene la capacidad de unirse a un epítipo que comprende el residuo de aminoácido R338L de FIX/FIXa y el segundo sitio de unión a antígeno tiene la capacidad de unirse en el dominio EGF-2’ (Anexo 2). Sin embargo, dicho documento citado por la Examinadora en ninguna parte divulga un residuo de aminoácido R338L y mucho menos que el R338 forma parte del dominio EGF-2 del Factor IX, por el contrario, dicho documento divulga que la sustitución de R338L reside en el dominio de proteasa de FIX. Asimismo, el Anexo 2 divulga que los efectos de tener una mutación en la posición R338 de ninguna manera fomenta el direccionamiento del brazo anti-FIX de un anticuerpo anti-FIX / FX biespecífico hacia este residuo, lo cual claramente es completamente diferente a lo reclamado por la presente invención.

Así las cosas, cualquier persona medianamente versada en la materia no se vería motivada por las enseñanzas de D1 o el Anexo 2 para llegar a la presente invención, de hecho, dichos documentos harían que el versado en la materia se viese en la obligación de llevar a cabo una experimentación adicional para que de alguna manera pusiese (sic) lograr obtener la presente invención, y aún así dicha obtención no se podría asegurar. Adicionalmente, para dar a un (sic) más soporte a lo anteriormente planteado y demostrar que la presente invención si comprende características esenciales que permiten que el anticuerpo reclamado sea novedoso, en este punto me permito señalar que el Anexo 1 describe que el anticuerpo ACE910/emicizumab se une al dominio EGF2 en FIX, brindando de esta manera un soporte adicional que demuestra que en la literatura se han realizado estudios adicionales que se han soportado en las enseñanzas de la presente invención.



Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

(...)

Así las cosas, me permito llamar la atención del Examinador, en que para evaluar si la invención es nueva o no, el Examinador siempre debe comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales de la invención reclamada con las características de la materia divulgada en el documento del estado de la técnica citado y verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica. Así, y tras considerar las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio de esta solicitud, las cuales reúnen una serie de características concretas que difieren de la divulgación de D1, es evidente que la presente solicitud es distinta de las enseñanzas de dichos documentos. Por lo tanto, la materia de esta solicitud cumple con el requisito de novedad (...)"

Le asiste razón al solicitante al indicar que el documento D1 no divulga todas las características técnicas del anticuerpo multiespecífico reclamado, ya que, el epítipo al que se une el anticuerpo ACE910 del documento no comprende el residuo 338 ubicado en el dominio proteasa de FIX, sino que, tal como lo menciona el Anexo 1 presentado por el solicitante y el documento Kitazawa, T., et al., citado en el presente examen, el anticuerpo ACE910 se une al dominio EGF-1 del factor IX y al dominio EGF-2 del factor X. De manera que, la materia reclamada cumple con el requisito de novedad.

Ahora bien, cabe resaltar que, aunque los anticuerpos multiespecíficos reclamados son nuevos, se encontraron documentos en el estado de la técnica que afectan el nivel inventivo de la materia reclamada en la reivindicación 1 y sus dependientes, puesto que, el documento D2 ya sugiere obtener anticuerpos que reconozcan el dominio proteasa del factor IX, los cuales además, presentaron un efecto potenciador de la activación del factor X. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a diseñar anticuerpos que se dirijan al dominio proteasa del factor IX para incluirlos en un anticuerpo biespecífico como el divulgado en el documento D1, llegando de manera evidente a la materia reclamada.

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° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

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° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0008461		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/052550		1 de febrero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08/12/2017				X					
01/02/2018						X			
Solicitante									
NOVO NORDISK A/S									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 10					
Palabras clave utilizadas				Factor IX, factor IXa, factor X, factor Xa, bispecific antibody, multispecific antibody, procoagulant antibody, protease domain, epitope, conformational epitope, discontinuous epitope, R338 FIX, SEQ ID NO: 177-188					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/36, A61P 7/04				
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	NC2019/0006500	22/11/2017	-	-			A		
ISA (EPO) STN	Uchida, N., <i>et al.</i>	31/03/2016	1 a 7, 9 y 10	Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17, Pág. 1634, Col. Izq., Párr. 7, Pág. 1640, Col. Der., líneas 7 a 13			Y		
ISA (EPO)	Sampei, Z., <i>et al.</i>	28/02/2013	-	-			A		
	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	25/01/2018	-	-			T		
ISA (EPO) Patbase	EP 2644698	02/10/2013	-	-			A		
ISA (EPO) Patbase STN	WO 2016/166014	20/10/2016	-	-			A		
STN	Kerschbaumer, R. J., <i>et al.</i>	24/09/2004	1 a 7, 9 y 10	Pág. 40446, Col. Der., líneas 1 a 6, Pág. 40449, Col. Der., 21 a 30			Y		
Patbase STN	US 2007/041978	22/02/2007	-	-			A		
Patbase	WO 94/05692	17/03/1994	-	-			A		
	EP 1660536	31/12/2008	-	-			A		
NCBI	Kitazawa, T., <i>et al.</i>	28/06/2017	1 a 7, 9 y 10	Pág. 1351, Col. Der., líneas 8 a 10			T		

Oficio N° 4052 de 24 de marzo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

	Van Regenmortel, M.H.	24/02/2009	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Uchida, N., Sambe, T., Yoneyama, K., Fukazawa, N., Kawanishi, T., Kobayashi, S., Shima, M. (2016). A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII–mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. <i>Blood</i> , 127(13). Recuperado desde: https://ashpublications.org/blood/article/127/13/1633/34778/A-first-in-human-phase-1-study-of-ACE910-a-novel				
	Sampei, Z., Igawa, T., Soeda, T., Okuyama-Nishida, Y., Moriyama, C., Wakabayashi, T., Tanaka, E., Muto, A., Kojima, T., Kitazawa, T., Yoshihashi, K., Harada, A., Funaki, M., Haraya, K., Tachibana, T., Suzuki, S., Esaki, K., Nabuchi, Y., & Hattori, K. (2013). Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. <i>PloS one</i> , 8(2), e57479. Recuperado desde: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057479				
	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2018). Assessment report Hemlibra International non-proprietary name: emicizumab Procedure No. EMEA/H/C/004406/0000. European Medicines Agency. pp 1-126. Recuperado desde: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemlibra-epar-public-assessment-report_en.pdf				
	Kerschbaumer, R. J., Riedrich, K., Kral, M., Varadi, K., Dörner, F., Rosing, J., & Scheiflinger, F. (2004). An antibody specific for coagulation factor IX enhances the activity of the intrinsic factor X-activating complex. <i>The Journal of biological chemistry</i> , 279(39). Recuperado desde: https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)77130-9/fulltext				
	Kitazawa, T., Esaki, K., Tachibana, T., Ishii, S., Soeda, T., Muto, A., Kawabe, Y., Igawa, T., Tsunoda, H., Nogami, K., Shima, M., & Hattori, K. (2017). Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. <i>Thrombosis and haemostasis</i> , 117(7). Ver Pág. 1351. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6292136/				
	Van Regenmortel, M.H. (2009) What Is a B-Cell Epitope?. En: Schutkowski, M., Reineke, U. (eds) Epitope Mapping Protocols. Methods in Molecular Biology™ (Methods and Protocols), vol 524. pp 3-20. Humana Press. Recuperado desde: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-59745-450-6_1				
(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: 15/03/2022					

