

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9539 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

Señores

TUSK THERAPEUTICS LTD,
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS ANTI-CD25 QUE NO BLOQUEAN LA SEÑALIZACIÓN DE IL-2 NI LA UNIÓN DE IL-2 CON CD25”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/056256.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 13 de marzo de 2019.

PRIORIDADES:

US	62/642248	13 de marzo de 2018.
EP	PCT/EP2018/056312	13 de marzo de 2018.
US	62/642218	13 de marzo de 2018.
US	62/642230	13 de marzo de 2018.
US	62/642232	13 de marzo de 2018.
US	62/642243	13 de marzo de 2018.
GB	1804028.7	13 de marzo de 2018.
GB	1804029.5	13 de marzo de 2018.
GB	1804027.9	13 de marzo 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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 19 de mayo de 2022 bajo el número NC2020/0009758, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de anticuerpos anti-CD25 mejorados, que no bloqueen la unión de CD25 a Interleucina-2 (IL-2) y la señalización de IL-2, y además, que produzcan el agotamiento de células T reguladoras (Células Treg) en tumores.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a CD25, particularmente a CD25 humano, sin bloquear la unión de IL-2 a CD25, y la señalización de IL-2 a través de CD25, además, agotan eficientemente las Treg en tumores.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 19 de mayo de 2022.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 9539 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0009758 el 19 de mayo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: "ANTICUERPOS ANTI-CD25 QUE NO BLOQUEAN LA SEÑALIZACIÓN DE IL-2 NI LA UNIÓN DE IL-2 CON CD25".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

- La reivindicación 2 no es clara y presenta errores de dependencia, puesto que, reclama un anticuerpo anti-CD25 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, cuya región variable de cadena pesada comprende la SEQ ID NO: 5, sin embargo, dicha región variable no comprende ninguna de las opciones de secuencias de aminoácidos para la región determinante de complementariedad CDR2 referidas en la reivindicación 1, por lo que, no corresponde a una reivindicación dependiente. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones pertinentes para dar coherencia a la reivindicación.
- La reivindicación 12 no es clara y carece de sustento, porque reclama "una variante madurada por afinidad" de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, sin embargo, no define estructuralmente dicha variante, por lo cual no permite establecer de forma inequívoca el anticuerpo que se reclama. Adicionalmente, no está probada la obtención y caracterización de variantes adicionales maduras por afinidad, derivadas de los anticuerpos definidos a partir de sus características técnicas estructurales en la reivindicación 1. Cabe resaltar que los únicos anticuerpos madurados por afinidad que se encuentran divulgados en la solicitud son los denominados aCD25-a-686-m1, aCD25-a-686-m2, aCD25-a-686-m3, aCD25-a-686-m4 y aCD25-a-86-m5, que se obtuvieron a partir del anticuerpo denominado aCD25-a-686. Se sugiere restringir la solicitud, a aquellas moléculas que se encuentran debidamente sustentadas y caracterizadas en el capítulo descriptivo, evitando reclamar "variantes" de estructura indeterminada que no estén apropiadamente caracterizadas.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

Oficio N° 9539 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En este sentido, el capítulo descriptivo no divulga de forma suficientemente completa cualquier anticuerpo o variantes de los anticuerpos madurados por afinidad, derivados de los anticuerpos denominados aCD25-a-686-m1, aCD25-a-686-m2, aCD25-a-686-m3, aCD25-a-686-m4 y aCD25-a-86-m5.

En contraste, la solicitud proporciona evidencia, mediante pruebas técnicas, para el proceso de maduración por afinidad del anticuerpo aCD25-a-686, mediante la introducción de diversidades en las regiones variables de cadena pesada, donde el CDRH3 del anticuerpo se recombinó en una biblioteca prefabricada con CDRH1 y las variantes de CDRH2 de una diversidad de 1×10^8 y las selecciones se realizaron con una ronda de MACS, donde los anticuerpos variantes obtenidos por maduración por afinidad corresponden a los anticuerpos denominados aCD25-a-686-m1, aCD25-a-686-m2, aCD25-a-686-m3, aCD25-a-686-m4 y aCD25-a-686-m5 (Págs. 105 y 106, Párrs. [211 - 216]], Tablas 2 y 3, Ej. 3).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de marzo de 2022, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2014145000	"Anti-CD25 antibodies and their uses"	18 de septiembre de 2014

D1¹ divulga anticuerpos anti-CD25 cuyas secuencias están relacionadas con el anticuerpo anti-CD25 Daclizumab, los cuales se caracterizan por comprender propiedades mejoradas, como una mayor afinidad de unión a CD25 (Pág. 2, Párr. [0007]).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 12 (NC2020/0009758 del 19 de mayo de 2022) que se refiere a: *"Una variante madurada por afinidad de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1"*. A continuación, se

¹<https://patents.google.com/patent/WO2014145000A2/en?q=EP3216804>

Oficio N° 9539 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una variante madurada por afinidad de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende: a) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 como HCDR3; b) una secuencia seleccionada de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12 como HCDR1; c) una secuencia seleccionada de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 y SEQ ID NO: 17 como HCDR2; d) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como LCDR1; e) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 como LCDR2; y f) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como LCDR3.	Variantes maduras por afinidad del anticuerpo Daclizumab, que presentan mayor afinidad de unión a CD25 (Págs. 52 y 61, Párrs. [0227] y [0253]).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga variantes maduras por afinidad del anticuerpo Daclizumab, que presentan mejoras en su función biológica, exhibiendo mayor afinidad de unión a CD25 que el anticuerpo Daclizumab (Págs. 52 y 61, Párrs. [0227] y [0253]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 12 y las variantes maduras divulgadas en D1, consiste que las variantes maduras por afinidad de la solicitud, se derivan de un anticuerpo anti-CD25 específico que comprende una secuencia de aminoácidos específica para cada una de sus seis regiones determinantes de complementariedad (CDR).

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que, la solicitud no presenta pruebas técnicas para todas las posibles variantes maduras por afinidad de estructura indeterminada obtenidas a partir de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno como el referido en la reivindicación 1. Por el contrario, los únicos anticuerpos madurados por afinidad que se encuentran divulgados en la solicitud son los denominados aCD25-a-686-m1, aCD25-a-686-m2, aCD25-a-686-m3, aCD25-a-686-m4 y aCD25-a-86-m5, que se obtuvieron a partir del anticuerpo denominado aCD25-a-686 (Pág. 106, Párr. [214], Tablas 2 y 3, Ej. 3). De acuerdo con lo anterior, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de los anticuerpos anti-CD25 con estructuras específicas evaluados en el capítulo descriptivo, con cualquiera de las posibles alternativas estructurales de variantes incluidas en el alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-CD25 conocido en D1 con el fin de obtener una variante alternativa?

Sin embargo, el documento D1 ya divulga metodologías de maduración por afinidad de un anticuerpo anti-CD25, mediante bibliotecas de visualización de IgG completas basadas en células de mamíferos, donde a través de un vector episomal basado en EBV, las bibliotecas de anticuerpos se mostraron como moléculas de IgG completas en la

Oficio N° 9539 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

superficie de células de mamíferos y se examinaron para determinar la unión específica a los antígenos mediante la combinación de perlas magnéticas y clasificación de células activadas por fluorescencia. Las bibliotecas de VH y VL con mutaciones combinatorias se seleccionaron por separado para identificar mutaciones beneficiosas. Luego, estas mutaciones se combinaron para generar una minibiblioteca para identificar combinaciones de VH y VL para lograr la mayor afinidad de unión (Pág. 52, Párr. [0227], Ej. 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, seguiría la metodología para obtener variantes maduradas por afinidad divulgada en el documento D1, para obtener variantes de anticuerpos anti-CD25 como las allí incluidas y, llegaría así, al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014145000	12	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30.

El solicitante manifiesta que: “(...) la reivindicación 13 (ahora reivindicación 12) fue modificada para depender exclusivamente de la reivindicación 1. De esta manera, el anticuerpo reclamado se encuentra correctamente definido en términos de sus características estructurales.

Asimismo, dicha reivindicación está debidamente sustentada ya que, como reconoce el examinador, las variables maduradas por afinidad se obtuvieron a partir del anticuerpo aCD25-a-686, que es el anticuerpo objeto de la reivindicación 1. De esta manera, la reivindicación 13 es completamente clara y cuenta con soporte en la descripción, según lo mostrado en las tablas 2 y 3, por lo que solicito que se retire esta objeción. (...)

En vista de todo lo anterior, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el señor examinador, y cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar, y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000”.

Al respecto, esta oficina aclara que, pese a las modificaciones realizadas por el solicitante en el radicado N° NC2020/0009758 el 19 de mayo de 2022, las objeciones por falta de claridad persisten, dado que, como se menciona en numeral 4.2 del presente oficio, la reivindicación 2 presenta errores de dependencia porque refiere una secuencia de la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 5, sin embargo, dicha secuencia no comprende ninguna de las secuencias de aminoácidos para la región determinante de complementariedad CDR2 referidas en la reivindicación 1 y, por lo tanto dicha reivindicación 2 no corresponde a una modalidad dependiente de la reivindicación 1.

Adicionalmente, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, la reivindicación 12 carece de claridad y sustento, puesto que, reclama cualquier variante

Oficio N° 9539 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

madurada por afinidad del anticuerpo anti-CD25 caracterizado en la reivindicación 1, sin definir dichas moléculas contempladas mediante las características técnicas estructurales además, como se evidencia en el capítulo descriptivo, la solicitud no ha explorado anticuerpos madurados adicionales a los ya divulgados en la solicitud, denominados aCD25-a-686-m1, aCD25-a-686-m2, aCD25-a-686-m3, aCD25-a-686-m4 y aCD25-a-86-m5, que se obtuvieron a partir del anticuerpo denominado aCD25-a-686, todos los cuales ya se encuentran definidos estructuralmente en la reivindicación 1. Por lo que, como se menciona en el numeral 4.2 del presente oficio, las objeciones por Artículo 30 persisten.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 28.

El solicitante argumenta que: *“(...) la reivindicación 13 fue modificada para que comprenda las características estructurales del anticuerpo aD25-a-686 de la reivindicación 1, de forma que las variantes maduras por afinidad corresponden a los anticuerpos aCD25-a-586-m1 a aCD25-686-m5, los cuales están soportados en la descripción como bien reconoce el examinador. Teniendo esto en cuenta, la materia reclamada se encuentra completamente soportada por las enseñanzas de la descripción, por lo que me permito solicitar que se retire esta objeción”.*

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, las objeciones por falta de suficiencia persisten, debido a que, se continua reclamando materia que no se encuentra divulgada de forma suficientemente completa en el capítulo descriptivo, puesto que, la solicitud no ha explorado cualquier variante de los anticuerpos madurados por afinidad, derivados de los anticuerpos denominados aCD25-a-686-m1, aCD25-a-686-m2, aCD25-a-686-m3, aCD25-a-686-m4 y aCD25-a-86-m5.

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



Oficio N° **9539** de **16 de junio de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 9539 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0009758		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2019/056256		13 de marzo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
13 de marzo de 2018				X					
Solicitante									
TUSK THERAPEUTICS LTD, CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED									
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 20					
Palabras clave utilizadas				Anti-CD25 antibodies, CD25, interleukin-2 high-affinity receptor alpha chain (IL-2Rα), Interleukin-2, Depletion, regulatory T cells (Treg cells), effector T cells (Teff), non-blocking or non-IL-2 blocking anti-CD25, SEQ ID NO: 2 – 22, Affinity matured antibodies.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/28, C07K 14/55, 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⁾	
SIPI	NC2018/0008558	15/08/2018	-	-				A	
	NC2019/0005922	06/06/2019	-	-				A	
	NC2020/0009476	29/07/2020	-	-				A	
	NC2020/0009743	06/08/2020	-	-				A	
ISA	WO2017174331	12/10/2017	-	-				A	
	WO2014145907	18/09/2014	-	-				A	
	WO2005115451	08/12/2005	-	-				A	
	WO2018167104	20/09/2018	-	-				P	
	Sampson, J. H., et al.	27/02/2012	-	-				A	
	Goudin, N., et al.	24/06/2016	-	-				A	
Google Patents	WO2014145000	18/08/2014	12	Pág. 2, Párr. [0007]; Pág. 52 Párr. [0227]; Pág. 61, Párr. [0253].				Y	
	⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Sampson, J. H., et al. (2012). A Pilot Study of IL-2Rα Blockade during Lymphopenia Depletes Regulatory T-cells and Correlates with Enhanced Immunity in Patients with Glioblastoma. <i>PLOS ONE</i> . Vol. 7, No. 2, Pp. e31046 1-11. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0031046						
Goudin, N., et al. (2016). Depletion of Regulatory T Cells Induces High Numbers of Dendritic Cells and Unmasks a Subset of Anti-Tumour CD8+ CD11c+ PD-1lo Effector T Cells. <i>PLOS ONE</i> . Vol. 11, No. 6, Pp. e0157822 1-19. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157822									
Gubbels, J. A. A., et al. (2011). Ab-IL2 fusion proteins mediate NK cell immune synapse formation by polarizing CD25 to the target cell-effector cell interface. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> . Vol. 60, No. 12, Pp. 1789 – 1800. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1007/s00262-011-1072-9									
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.									
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la									

Oficio N° 9539 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0009758

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.	“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: (09/06/2022)	