

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

Señores  
**TRISHULA THERAPEUTICS**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “ANTICUERPOS ANTI-CD39, COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD39, Y MÉTODOS DE USO DE ANTICUERPOS ANTICD39”

**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2018/044449

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 30 de julio de 2018.

**PRIORIDAD:** US 62/539,527 31 de julio 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. Objeto de la invención**

El problema planteado consiste en la continua necesidad de desarrollar agentes terapéuticos para enfermedades tales como, celiaquía, colitis, enfermedad trombótica, infección por HBV, infección por HCV, enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad de Crohn.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea anticuerpos que se unen selectivamente a CD39, los cuales en algunas formas de realización se unen a CD39 humana y a homólogos de CD39 humana.

### **2. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el Radicado N° NC2020/0001983 el 25 de febrero de 2020.

### **3. Excepción de Patentabilidad**

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*“No serán patentables:*

*(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”*

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 21 a 23 no es patentable, toda vez que, hacen referencia a un método para el tratamiento de un sujeto que padece cáncer, una infección crónica, o una enfermedad inflamatoria, caracterizado porque comprende el paso de administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una proteína de unión al antígeno

Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39) o de una composición farmacéutica que comprende como componente activo dicha proteína de unión.

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 24 no es patentable, toda vez que, hace referencia a un método para modular la función del sistema inmunitario en un sujeto que lo necesita, caracterizado porque comprende el paso de poner en contacto una población de células inmunitarias del sujeto con una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39).

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 25 a 45 no es patentable, toda vez que, hacen referencia a un método para inducir o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita, caracterizado porque comprende el paso de administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión al antígeno, en donde se genera una respuesta inmunitaria contra un antígeno tumoral.

#### 4. De la solicitud de patente

##### 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "ANTICUERPOS ANTI-CD39 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CD39".

##### 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:

dd

- La reivindicación 1 no es clara, ya que no define una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39) en términos de sus características esenciales estructurales completas, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) o las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las tres CDRs de la VH y las tres CDRs de la VL o las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la cadena pesada y la cadena ligera completas. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente



Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

debe ser autosuficiente y, por eso debe comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales de la molécula de unión a antígeno reclamada, con el objetivo de distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias, e incorporar las mencionadas características técnicas esenciales en la reivindicación independiente.

- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque reclama una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39) en términos muy generales, en razón a que no se define estructuralmente dicha molécula, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades de proteínas de unión al antígeno, las cuales no han sido contempladas ni exploradas en la presente solicitud y resultan especulativas frente a su capacidad de reconocer y unirse específicamente al antígeno CD39 humano. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las proteínas de unión desarrolladas en la presente solicitud de acuerdo con o soportado en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- La reivindicación 1 no es clara porque define una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39) en términos de que esta *“es capaz de realizar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 de las siguientes acciones: a) inhibir la unión de la CD39 a ATP; b) inhibir la conversión por la CD39 de ATP en ADP y/o ADP en AMP; c) disminuir la afinidad de la CD39 por ATP o ADP; d) inhibir o impedir la liberación de ADP o AMP desde CD39; e) impedir o inhibir la procesividad de CD39; f) inhibir la agregación de plaquetas; g) disminuir los niveles de fosfato, ADP, AMP, y/o adenosina y/o incrementar los niveles de ATP; h) incrementar la función de las células T efectoras; i) reducir el número de células T reguladoras en los tejidos o en la circulación; j) suprimir las células T reguladoras o la actividad de las células T reguladoras; k) incrementar la función de las células B; l) incrementar la función de las células presentadoras de antígenos; m) inhibir la función de CD39 en las células tumorales; n) inhibir el procesamiento de al menos uno de fosfo-antígeno de isoprenoide fosforilado, metabolito de vitamina B fosforilado y/o riboflavina fosforilada (...)*”, lo cual corresponde a resultados alcanzar que dan cuenta de la actividad del anticuerpo anti-CD39. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir el anticuerpo reclamado exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas.
- La reivindicación 3 no es clara porque reclama una composición farmacéutica sin caracterizar estructuralmente su componente activo, es decir la proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39), en razón a que, menciona que dicha molécula de unión *“(...) tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 de las siguientes características: a) bloquea o disminuye la hidrólisis de ATP en ADP y/o ADP en AMP tal como se determina mediante al menos uno de: (i) una disminución en la liberación de fosfato (Pi), (ii) un incremento en los niveles de ATP, y (iii) una disminución de los niveles de ADP, AMP y/o adenosina; b) incrementa la actividad de las células T efectoras; c) suprime la actividad de las células T reguladoras o disminuye la actividad de las*



Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

*células T reguladoras; d) disminuye el número de células T reguladoras en los tejidos o en la circulación (...)*”, lo cual corresponde a resultados alcanzar que dan cuenta de la actividad del anticuerpo anti-CD39. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir la composición farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando sus componentes activos y excipientes en las cantidades y proporciones específicas propios de dicha composición.

- Las reivindicaciones 10 a 12 no son claras porque definen una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39), en términos de que esta *“(...) compite o es capaz de competir por la unión a CD39 humana con una proteína de unión al antígeno de referencia (...)”* y *“(...) es capaz de competir por la unión a, CD39 humana con una proteína de unión al antígeno de referencia, en donde la proteína de unión al antígeno de referencia se une a un epítipo en las posiciones 143-158 o 274-277 de la SEQ ID NO: 249 en un polipéptido CD39 humana, que incluye, a modo no taxativo, D150, E153, R154 o N99 en forma individual o en combinación con D150, E153, R154 o cualquier combinación de los mismos”*, lo cual corresponde a resultados alcanzar que dan cuenta de la actividad de dicha molécula de unión. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Además, se le aclara el solicitante que se está haciendo referencia a múltiples anticuerpos anti-CD39 humana que comprenden diferentes características técnicas esenciales estructurales con respecto a los anti-CD39 humana reclamados en la presente solicitud. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar la referencia a la mencionada reivindicación.
- La reivindicación 13 no es clara porque reclama una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39) en términos de que esta *“comprende un región constante de la cadena pesada humana o un fragmento o una variante de la misma, en donde la variante de la región constante comprende hasta 20 sustituciones de aminoácidos modificadas conservativamente de cualquier secuencia establecida en las SEQ ID NOS: 179-218”*. Sin embargo, no se especifica el tipo de sustitución de aminoácidos realizada indicando el aminoácido sustituido y el aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de referencia. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 14, 48, 49 y 53 no son claras porque definen una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), en términos parciales de su estructura aminoácida, dado que se indica que dicha molécula de unión comprende una *“VH y/o VL que comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de: a) una VHCDR1 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOS: 1-45, b) una VHCDR2 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOS: 46-81, c) una VHCDR3 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOS: 82-109, d) una VLCDR1 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOS: 110-124, e) una VLCDR2 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOS: 125-140, y f) una VLCDR3 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOS: 141-166”* o *“(...) en donde la VH comprende al menos una de: a) una VHCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia*



Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

establecida en las SEQ ID NOs: 1-45, b) una VHCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 46-81, y c) una VHCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 82-109; y en donde la VL comprende al menos una de: a) una VLCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica con la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 110-124". En este sentido, dicha definición, implica que el anticuerpo de la invención podría comprender solamente una de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs). Se le recuerda al solicitante, que no es correcta la definición parcial de un anticuerpo, es decir solo en términos de una región variable de la cadena pesada o una región variable de la cadena ligera; o a partir de uno de las tres CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) o de uno de las tres CDRs de la región variable de cadena ligera (VL). Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y, por eso debe comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales de la molécula de unión a antígeno reclamada, con el objetivo de distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Por último, se aclara al solicitante que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo o molécula variante de unión a un antígeno, depende de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada una de las CDRs y por eso se debe definir exclusivamente en términos de la estructura aminoácida completa que caracteriza la cadena ligera y la cadena pesada; o a partir de la estructura aminoácida de la VL y de la VH; o mencionando la estructura aminoácida de los 6 CDR's comprendidos en la VL y la VH. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

- Las reivindicaciones 14, 15, 48 y 49 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva *"Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL)"* mencionando las mismas características técnicas estructurales. Se le sugiere al solicitante unificar la materia reclamada en una misma reivindicación.
- Las reivindicaciones 14, 15, 48, 49, 50, 51 y 53 no son concisas porque reclaman una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 1, 3, 5, 7 a 9, 48, 49, 50 y 51 no son claras porque los términos *"al menos uno"*, *"al menos una"* y *"una o más"* son imprecisos y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos

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

#### 4.3. Descripción



Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

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 (Ejemplos 1 a 21 - Radicado N° NC2020/0001983 del 25 de febrero de 2020), no presenta evidencia técnica concreta y explícita de cualquier molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), caracterizada por cualquier estructura aminoácida para la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) o para las tres CDRs de la VH y las tres CDRs de la VL o las secuencias de aminoácidos. En este punto se le aclara al solicitante, que la memoria descriptiva presenta evidencia técnica de la producción de 41 moléculas de anticuerpo aisladas capaces de unirse a CD39 humana (hCD39), las cuales tienen estructuras aminoácidas específicas para sus regiones variables de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) (Con su respectivas SEQ ID No.) tal y como se evidencia en la tabla S de secuencias (Págs. 191 a 228).

## 5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) y, dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2016/073845 que divulga anticuerpos anti-CD39, incluidos los conjugados de anticuerpo-fármaco que comprenden dichos anticuerpos, y los métodos de uso de estos (Resumen), 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 sean comunes a todas las invenciones.

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

- **Grupo inventivo 1:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 255 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 256 – Clon 31895 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 257 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 258 – Clon 31415 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 259 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 260 – Clon 31891 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 4:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 261 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 262 – Clon 31418 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 5:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 263 y una



Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

cadena ligera de SEQ ID NO: 264 – Clon 31430 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).

- **Grupo inventivo 6:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 265 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 266 – Clon 31915 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 7:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 267 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 268 – Clon 31905 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 8:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 269 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 270 – Clon 31901 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 9:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 271 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 272 – Clon 31861 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 10:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 273 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 274 – Clon 31873 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 11:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 275 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 276 – Clon 31393 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 12:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 277 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 278 – Clon 27597 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 13:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 279 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 280 – Clon 27575 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 14:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 281 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 282 – Clon 27568 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 15:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 283 y una



Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

cadena ligera de SEQ ID NO: 284 – Clon 27577 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).

- **Grupo inventivo 16:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 285 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 286 – Clon 27587 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 17:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 287 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 288 – Clon 27589 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 18:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 289 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 290 – Clon 27596 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 19:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 291 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 292 – Clon 27535 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 20:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 293 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 294 – Clon 27550 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 21:** Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) caracterizada por una cadena pesada de SEQ ID NO: 295 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 296 – Clon 27549 (reivindicaciones 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, 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.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de julio de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

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   | WO2016/073845 | “Anti-CD39 antibodies and uses thereof”  | 12 de mayo de 2016   |
| D2   | WO2017089334  | “CD39 vascular isoform targeting agents” | 1 de junio de 2017   |

D1<sup>1</sup> divulga anticuerpos anti-CD39, incluidos los conjugados de anticuerpo-fármaco que comprenden dichos anticuerpos, y los métodos de uso de estos (Resumen).

D2<sup>2</sup> divulga compuestos de unión a antígeno que inhiben CD39. Además, se mencionan las células que producen dichos compuestos; los métodos para fabricar dichos compuestos y anticuerpos, fragmentos, variantes y derivados de estos; composiciones farmacéuticas que las comprenden; y métodos de uso de los compuestos para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades por ejemplo cáncer (Resumen).

7. 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.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0001983 el 25 de febrero de 2020) refiere a: *“Una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39) CARACTERIZADA porque es capaz de realizar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 de las siguientes acciones: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                              | D1                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana (hCD39). | Un anticuerpo aislado que se une a CD39, en donde el anticuerpo es humanizado (Pág. 175, Reiv. 1). |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona anticuerpos anti-CD39, incluidos anticuerpos humanizados, o fragmentos funcionales de estos que comprenden o consisten en seis CDR, por ejemplo, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 y/o VL CDR3

<sup>1</sup><https://patents.google.com/patent/WO2016073845A1/en?q=WO2016%2f073845>  
<sup>2</sup><https://patents.google.com/patent/WO2017089334A1/en?q=WO2017089334>

Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

identificados en las Tablas 1-4 o en las figuras 1A-1 B, 2A-2B, 3A-3B, 4A-4B, 5A-5B, 6A-6C o 7A-7B (Pág. 52, Párr. [0140]).

Por otro lado, D1 divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado que se une a CD39 (Págs. 85 y 86, Párr. [0246]), los ácidos nucleicos que codifican dicha molécula de unión, los vectores de expresión que comprenden dichos ácidos nucleicos, o las células hospederas que comprenden los vectores de expresión según la presente invención, junto con uno o más vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente (Pág. 47, Párr. [0132] - Págs. 85 y 86, Párr. [0246]). Finalmente, D1 divulga un método para la producción de un anticuerpo aislado que se une a CD39 que comprende los pasos de expresar un ácido nucleico en una célula hospedadora procariota o eucariota y recuperar la molécula de unión de la célula o el sobrenadante del cultivo celular (Pág. 115, Párr. [0351]).

Las reivindicaciones dependientes 2, 9, 16 a 20 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 3 (NC2020/0001983 el 25 de febrero de 2020) refiere a: *“Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un anticuerpo que se une a hCD39, CARACTERIZADA porque tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 de las siguientes características (...).”* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                              | D2                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a hCD39 | Composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a hCD39 (Pág. 130, Reiv. 50). |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 3 no es nueva.

Adicionalmente, D2 menciona que los anticuerpos neutralizantes anti-CD39 de la invención aumentan la eficacia de los agentes que neutralizan la actividad inhibidora de la PD-1 humana, que por ejemplo inhibe la interacción entre PD-1 y PD-L1, especialmente en individuos que responden mal (o no son sensibles) al tratamiento con un agente que neutraliza la actividad inhibidora de PD-1 humana. Por consiguiente, en una realización particular la composición farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une a hCD39 presenta un segundo agente terapéutico adicional tal como un anticuerpo anti-PD-1 u otro agente que neutraliza la actividad inhibidora de la PD-1 humana (Pág. 94, líneas 10 a 16 – Pág. 95, líneas 11 a 36).

Por otro lado, el documento D2 proporciona métodos y ensayos que tienen baja sensibilidad a la modulación negativa de la expresión de CD39 en las células. Dichos ensayos se pueden usar ventajosamente para detectar o analizar anticuerpos u otros agentes de unión a antígenos en cuanto a su capacidad para neutralizar CD39 y, opcionalmente, pueden ser útiles para separar anticuerpos que tienen o carecen de la capacidad de someterse a la internalización, o para aumentar o inducir la internalización intracelular de CD39. En particular, estas metodologías comprenden: (i) poner en contacto células que expresan CD39 con un anticuerpo de prueba y, (ii) evaluar la producción de AMP mediante espectrometría de masas, donde una disminución en el



Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

AMP generado indica neutralización de la actividad ATPasa (Pág. 9, líneas 35 y 36 - Pág. 10, líneas 1 a 13).

Las reivindicaciones 4 a 8, 46 y 47 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 10 (NC2020/0001983 el 25 de febrero de 2020) refiere a: *“Una proteína de unión al antígeno CARACTERIZADA porque compite o es capaz de competir por la unión a CD39 humana con una proteína de unión al antígeno de referencia, en donde la proteína de unión al antígeno de referencia es la proteína de unión al antígeno de la reivindicación 1”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                      | D1                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una proteína de unión al antígeno que se une específicamente a una CD39 humana. | Un anticuerpo aislado que se une a CD39, en donde el anticuerpo es humanizado (Pág. 175, Reiv. 1). |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 10 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona anticuerpos anti-CD39, incluidos anticuerpos humanizados, o fragmentos funcionales de estos que comprenden o consisten en seis CDR, por ejemplo, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 y/o VL CDR3 identificados en las Tablas 1-4 o en las figuras 1A-1 B, 2A-2B, 3A-3B, 4A-4B, 5A-5B, 6A-6C o 7A-7B (Págs. 52, Párr. [0140]).

Por otro lado, D1 divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado que se une a CD39 (Págs. 85 y 86, Párr. [0246]), los ácidos nucleicos que codifican dicha molécula de unión, los vectores de expresión que comprenden dichos ácidos nucleicos, o las células hospederas que comprenden los vectores de expresión según la presente invención, junto con uno o más vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente (Pág. 47, Párr. [0132] - Págs. 85 y 86, Párr. [0246]).

Las reivindicaciones 11 a 13 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8. Conclusión

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

| Ítem | Documento     | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|---------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2016/073845 | 1, 2, 9 a 13, 16 a 20      | Novedad              |
| D2   | WO2017089334  | 3 a 8, 46 y 47             | Novedad              |

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.



Oficio N° **9544** de **16 de junio de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

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° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--|--------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|--|
| Solicitud No.                                                                                                       |                                                                       |                                                 |                                        | Examen de patentabilidad                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| NC2020/0001983                                                                                                      |                                                                       |                                                 |                                        | 1°                                                                                                                                      | X                                                                                                                                                                                                     | 2°                                     |  | 3°                                   |                                               | Revoca |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)                                                                                              |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| PCT/US2018/044449                                                                                                   |                                                                       |                                                 |                                        | 30 de julio de 2018                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                          |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       | Prioridad                              |  | Presentación                         |                                               |        |  |
| 31/07/2017                                                                                                          |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       | X                                      |  |                                      |                                               |        |  |
| Solicitante                                                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| Trishula Therapeutics                                                                                               |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| Art. 14                                                                                                             | -                                                                     | Art. 15                                         | -                                      | Art. 20                                                                                                                                 | 21 a 45                                                                                                                                                                                               | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |  | 1 a 20, 46 a 53 – Todas parcialmente |                                               |        |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                               |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         | 1 a 20, 46 a 53                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         | Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 (ENTPD1), CD39, antibodies anti-CD39, antibody that binds to CD39, cancer, a chronic infection, inflammatory disease, SEQ ID NO: 180, 220, 255, 256. |                                        |  |                                      |                                               |        |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                         | CIP:                                                                                                                                                                                                  | C07K 16/28, C07K 16/30, G01N 33/574    |  |                                      |                                               |        |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |        |  |
| ISA                                                                                                                 | US2011020329                                                          | 27/01/2011                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US2011229476                                                          | 22/09/2011                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US2011318339                                                          | 29/12/2011                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US2017165366                                                          | 15/06/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |
| ISA/EPO                                                                                                             | WO2016073845                                                          | 12/05/2016                                      | 1, 2, 9 a 13, 16 a 20                  | (Pág. 47, Párr. [0132] - Págs. 85 y 86, Párr. [0246]).<br>(Pág. 52, Párr. [0140]).<br>(Pág. 115, Párr. [0351]).<br>(Pág. 175, Reiv. 1). |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | X                                             |        |  |
|                                                                                                                     | WO2017089334                                                          | 01/06/2017                                      | 3 a 8, 46 y 47                         | (Pág. 9, líneas 35 y 36 - Pág. 10, líneas 1 a 13).<br>(Pág. 130, Reiv. 50).<br>(Pág. 94, líneas 10 a 16 – Pág. 95, líneas 11 a 36).     |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | X                                             |        |  |
| EPO                                                                                                                 | WO2012085132                                                          | 28/06/2012                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | Bastid J. <i>et al.</i> , 2015.                                       | 01/03/2015                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |
| Patbase                                                                                                             | US2013273062                                                          | 17/10/2013                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US2010303828                                                          | 02/12/2010                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US2017335007                                                          | 23/11/2017                                      | -                                      | -                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                        |  |                                      | A                                             |        |  |

Oficio N° 9544 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001983

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) Cita completa literatura no patente (LNP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Bastid J. <i>et al.</i> , 2015. Inhibition of CD39 Enzymatic Function at the Surface of Tumor Cells Alleviates Their Immunosuppressive Activity. CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, 20150301 American Association for Cancer Research, US. Vol: 3, Nr: 3, Page(s): 254 – 265. |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <div><div><p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p><p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p><p>“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.</p><p>“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><p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p></div><div><p>“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.</p><p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p><p>“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.</p></div></div> |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Fecha del reporte de búsqueda: 15/06/2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |