

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12627 de 11 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0013833

Señores

ORIGINCELL THERAPEUTICS CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPO ANTI-MUERTE PROGRAMADA-LIGANDO 1 Y SU USO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CN2018/102584.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de agosto de 2018.

PRIORIDAD: CN 201810309302.5 9 de abril de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 25 de junio de 2021 bajo el número NC2021/0008278, 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 desarrollar un nuevo anticuerpo anti-PD-L1 que tenga mejor eficacia farmacéutica y menor inmunogenicidad y, adicionalmente, un anticuerpo biespecífico PD-L1/CD137 que proporcione un mejor efecto antitumoral.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, capaz de unirse a la proteína PD-L1 inhibiendo la unión de la proteína PD-1 a la proteína PD-L1. Adicionalmente, proporciona un anticuerpo biespecífico capaz de unirse a la proteína PD-L1 y a la proteína CD137 con mayor afinidad y especificidad.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 25 de junio de 2021, bajo el radicado N° NC2021/0008278.

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.

Oficio N° 12627 de 11 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0013833

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-PD-L1 Y ANTICUERPOS BIESPÉCIFICOS ANTI-PD-L1/CD137”.

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 1 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno sin mencionar sus características técnicas funcionales, es decir, indicando que dicha molécula de unión al antígeno se une específicamente a PD-L1. Adicionalmente, el anticuerpo reclamado es definido únicamente, a partir de las CDRs correspondientes a la región variable de cadena ligera, no obstante, la solicitud no ha explorado un anticuerpo que solo comprenda una región variable con solo tres (3) CDRs y que, además, se una a cualquier antígeno. Se sugiere al solicitante incluir en el preámbulo de la reivindicación independiente, las características técnicas funcional de la molécula reclamada, asimismo, incluir todas sus características técnicas estructurales, ya sea mediante la definición de sus dos regiones variables de cadena pesada y ligera o sus seis (6) regiones determinantes de complementariedad (CDR's).
- Las reivindicaciones 1 a 5 y 10 no son claras y no presentan sustento en la descripción porque, hacen referencia a un anticuerpo de unión a PD-L1 y a un anticuerpo biespecífico de unión a PD-L1/CD137, mediante la expresión: *“una variante del mismo”* o *“la variante del mismo”*, sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier variante estructural de dichos anticuerpos y, además, tales expresiones no permiten establecer la estructura precisa de las variantes incluidas en el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere al solicitante eliminar dichas expresiones de las reivindicaciones y definir los anticuerpos reclamados únicamente a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, lo anterior teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 10 no es clara dado que, incluye los términos *“y/o”* y *“opcionalmente”*, los cuales son no limitativos e impide establecer de manera precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante 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

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



Oficio N° 12627 de 11 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0013833

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 presenta evidencia, para cualquier variante estructural de un anticuerpo de unión a PD-L1 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, o para cualquier variante estructural de un anticuerpo biespecífico de unión a PD-L1/CD137.

En contraste, la solicitud proporciona evidencia mediante pruebas técnicas, para un anticuerpo de unión a PD-L1, denominado YN-003, que comprende: (i) una CDRH1 de la SEQ ID NO: 46, una CDRH2 de la SEQ ID NO: 48, una CDRH3 de la SEQ ID NO: 50 y, una región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 9, y; (ii) una CDRL1 de la SEQ ID NO: 54; una CDRL2 de la SEQ ID NO: 60 y, una CDRL3 de la SEQ ID NO: 63 y, una región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 11 (Pág. 62 y 63, Ej. 3, Fig. 8). Asimismo, la solicitud proporciona variantes maduras por afinidad de dicho anticuerpo, denominadas YN-035, YN-036, YN-037, YN-038 y YN-039 (Pág. 75 a 76, Ej. 16, Fig. 9).

Adicionalmente, la solicitud proporciona evidencia mediante pruebas técnicas, para un anticuerpo biespecífico PD-L1/CD137, denominado YN-007, YN-051 y YN-052, donde la porción de unión a PD-L1 corresponde al anticuerpo YN-003, YN-035 o YN-036, y la porción de unión a CD137 corresponde al anticuerpo denominado YN-006 (Pág. 70, Líneas 18 a 35, Pág. 71, Líneas 1 y 2; Págs. 78 a 82, Ej. 17).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de abril de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2007005874	“Human monoclonal antibodies to programmed death ligand 1 (PD-L1)”	11 de enero de 2007
D2	WO2014055897	“Human monoclonal anti-PD-L1 antibodies and methods of use”	10 de abril de 2014

D1¹ divulga anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-L1 con alta afinidad. Adicionalmente, proporciona inmunoconjugados, moléculas biespecíficas y composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos de la invención (Resumen).

D2² divulga un anticuerpos monoclonales humanizados que se unen a PD-L1 (también conocido como ligando 1 de muerte programada o B7H1), los cuales inhibe la unión de PD-L1 a su receptor PD-1, y las actividades mediadas por el ligando (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

¹<https://patents.google.com/patent/WO2007005874A2/en>
²<https://patents.google.com/patent/WO2014055897A2/en?q=WO2014055897>

Oficio N° 12627 de 11 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0013833

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 independiente 1 (NC2021/0008278 del 25 de junio de 2021) se refiere a: *“Un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno o una variante del mismo, que comprende una región variable de cadena ligera que comprende LCDR1-3, dicha LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 54-58, dicha LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 60-61, y dicha LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 63-64”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, o antígeno o una variante del mismo, que comprende:	Un anticuerpo monoclonal aislado, o su porción de unión a antígeno que se une específicamente a PD-L1, que comprende (Pág. 114 y 115, Reiv. 23).	Un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une a PD-L1 humana, que comprende (Pág. 59 a 61, Reiv. 1).
una región variable de cadena ligera que comprende: - una LCDR1 seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 54-58, - una LCDR2 seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 60-61, y - una LCDR3 seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 63-64.	Una región variable de cadena ligera que comprende: - una CDR1 seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 51-60; - una CDR2 seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 61-70; y - una CDR3 seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 71-80 (Pág. 114 y 115, Reiv. 23).	Una región variable de cadena ligera que comprende - una CDR1 seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 101-114; - una CDR2 seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO:115-125; y - una CDR3 seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 127-140 (Pág. 59 a 61, Reiv. 1).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga anticuerpos monoclonales humanos que se unen a PD-L1 humana con alta afinidad con una K_D de entre 1×10^{-8} M a 1×10^{-10} M; asimismo, aumentan la proliferación de células T, la secreción de IFN- γ y la secreción de IL-2 en una reacción mixta de linfocitos (Pág. 1, Líneas 29 a 30, Pág. 2, Líneas 1 a 3, 17 a 20).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-PD-L1 divulgado en D1, consiste en que el anticuerpo de la solicitud comprende secuencias de aminoácidos específicas para las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la región variable de cadena ligera.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que, la solicitud no presenta evidencia mediante pruebas técnicas, para cualquier variante estructural de un anticuerpo de unión a PD-L1. En consecuencia, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la descripción que están asociadas a un anticuerpo anti-PD-L1 con estructura definida, mediante sus secuencias de aminoácidos específicas para las CDRs de las

Oficio N° 12627 de 11 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0013833

regiones variables de cadena pesada y ligera, denominado YN-003 y sus variantes maduras por afinidad, denominadas YN-035, YN-036, YN-037, YN-038 y YN-039, con cualquiera de las posibles alternativas estructurales 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 los anticuerpos anti-PD-L1 conocidos en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga metodologías para la obtención de anticuerpos de unión a PD-L1, mediante un análisis panorámico de una biblioteca de presentación de fagos scFv humanos, en la cual se identificaron 14 fagos scFv únicos que se unen a PD-L1, a partir de los cuales se elaboraron constructos de IgG humana (Pág. 50, Párrs. [00190-00191], Ej. 1).

Asimismo, el documento D2 divulga anticuerpos biespecíficos que reconocen PD-L1 y un segundo antígeno, donde el anticuerpo biespecífico comprende una combinación de cadena pesada y cadena ligera o scFv de los anticuerpos PD-L1 de la invención (Págs. 42 y 43, Párrs. [00161-00162]; Págs. 56 y 57, Párrs. [00209 - 00214], Ej. 4). Además, D2 también divulga composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos humanizados anti-PD-L1 (Pág. 35, Párr. [00136]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, seguiría la metodología divulgada en el documento D2 para la obtención de anticuerpos anti-PD-L1 como los divulgados en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 proporciona moléculas biespecíficas que comprenden una primera especificidad de unión para PD-L1 y una segunda especificidad de unión para un segundo epítipo diana (Pág. 68, Líneas 18 a 20; Pág. 117, Reiv. 38). D1 también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos anti-PD-L1, inmunoconjugados o moléculas biespecíficas y, un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 116, Reiv. 31; Pág. 117, Reivs. 33, 35, 37 y 39).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007005874	1 a 10	Nivel inventivo
D2	WO2014055897	1 a 10	Nivel inventivo

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° 12627 de 11 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0013833

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° 12627 de 11 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0013833

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0013833		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CN2018/102584		27 de agosto de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
9 de abril de 2018				X					
Solicitante									
ORIGINCELL THERAPEUTICS CO., LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 10					
Palabras clave utilizadas				anti-PD-L1 antibody, anti-CD137 antibody, bispecific antibody PD-L1/CD137, SEQ ID Nos: 34, 43, 47, 47, 48, 50-52, 54-58, 60, 61, 63, 64, 77-79, 80-82.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/28, C12N 15/13, C12N 15/63, A61K 39/395, A61P 35/00					
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	CO 11064204	24/05/2011	-	-			A		
	CO 14286019	30/12/2014	-	-			A		
	CO 15089268	21/04/2015	-	-			A		
	CO NC2016/0000083	21/07/2016	-	-			A		
	CO NC2017/0003490	11/04/2017	-	-			A		
	CO NC2018/0002009	23/02/2018	-	-			A		
	CO NC2018/0013500	13/12/2018	-	-			A		
	CO NC2019/0011458	16/10/2019	-	-			A		
ISA	CO NC2019/0011543	29/10/2019	-	-			A		
	CN107428832	01/12/2017	-	-			A		
	WO2017215590	21/12/2017	-	-			A		
EPO	CN105669862	15/06/2016	-	-			A		
	WO2007005874	11/01/2007	1 a 10	Pág. 114 y 115, Reiv. 23; Pág. 1, Líneas 29 a 30; Pág. 2, Líneas 1 a 3, 17 a 20; Pág. 68, Líneas 18 a 20; Pág. 117, Reiv. 38; Pág. 116, Reiv. 31; Pág. 117, Reivs. 33, 35, 37 y 39.			Y		
	WO2014055897	10/04/2014	1 a 10	Pág. 59 a 61, Reiv. 1; Pág. 50, Párrs. [00190-00191], Ej. 1; Págs. 42 y 43, Párrs. [00161-00162]; Págs. 56 y 57, Párrs. [00209 - 00214], Ej. 4; Pág. 35, Párr. [00136].			Y		
	WO2017132562	03/08/2017	-	-			A		
	WO2015119923	13/08/2015	-	-			A		
	WO2010/077634	08/07/2010	-	-			A		
PatBase	WO2019182878	26/09/2019	-	-			T		
	WO2019025545	07/02/2019	-	-			T		
Google Patents									
⁽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				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.									

Oficio N° 12627 de 11 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0013833

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (09/08/2022)	