

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

Señor(a)
NOVO NORDISK A/S

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

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

1. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

Se acepta la reivindicación de prioridad PCT/CN2017/115210 del 8 de diciembre de 2017 para las reivindicaciones 1 a 5 y 7; pero no se acepta ninguna prioridad para la reivindicación 6 porque no se divulgan las SEQ ID NO: 177 a 188. Por lo tanto, la fecha de determinación del estado de la técnica para la reivindicación 6 será la fecha de presentación internacional que corresponde al 1 de febrero de 2018.

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 08 de agosto de 2022, bajo el número NC2019/0008461, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 7 del radicado N° NC2019/0008461 del 08 de agosto de 2022.

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

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos multiespecíficos procoagulantes que tienen la capacidad de estimular la actividad enzimática del Factor de Coagulación IX activado (FIXa) hacia el Factor de Coagulación X (FX) y, por lo tanto, sustituir el FVIII; así mismo, proporciona la composición farmacéutica que los comprende.

4. De la solicitud de patente



Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

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

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque no define las características técnicas estructurales del anticuerpo reclamado y solamente lo define mediante su capacidad de unión a un epítopo que comprende los residuos R338 y K341 de FIX/FIXa; sin embargo, la solicitud no ha explorado la innumerable cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que pueden unirse a los residuos 338 y 341 del factor IX/IXa y tampoco ha explorado estructuras funcionales de anticuerpo que se unan a solamente dos residuos sobre el factor IX/IXa. De igual manera, se aclara que, la definición de un anticuerpo mediante el epítopo al que se une no permite establecer de forma inequívoca la estructura de dicho anticuerpo. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras de anticuerpos exploradas en la solicitud, esto se logra incluyendo las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y pesada o de las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) para cada uno de los sitios de unión del anticuerpo biespecífico en la reivindicación independiente.
- Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque son dependientes de la reivindicación 1 y mencionan que el primer sitio de unión se une a un epítopo que comprende los residuos D332, R333, L337 y R338 o los residuos K301, D332, R333, A334, T335, R338 y N346 de FIX/FIXa, sin embargo, en ninguno de estos grupos se menciona el residuo K341. Por lo cual, la dependencia no es coherente con lo reclamado en la reivindicación 1. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 6 no es clara porque no hay ningún conector entre las opciones b y c ni establece que las secuencias se seleccionan de las opciones a - c. Se sugiere incluir la conjunción "o" antes de la opción c o indicar que las secuencias se seleccionan de los grupos mencionados.

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

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), puesto que, se reclama un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión al antígeno que se une a un epítopo que comprende los residuos R338 y K341 de FIX/FIXa; sin embargo, la solicitud no ha explorado la innumerable cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que pueden unirse a los residuos 338 y 341 del factor IX/IXa y tampoco presenta un desarrollo concreto y explícito con



Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

pruebas técnicas de estructuras funcionales de anticuerpo que se unan a solamente dos residuos sobre el factor IX/IXa. De igual manera, no se describe de forma suficientemente completa cualquier anticuerpo que se una al epítopo y residuos de aminoácidos particulares mencionados ni es posible extrapolar los efectos técnicos divulgados en el capítulo descriptivo a cualquier anticuerpo con cualquier estructura por el simple hecho de unirse a un epítopo con residuos específicos. Cabe resaltar que, si bien la provisión de anticuerpos contra epítopos convencionales (lineales) se considera dentro del conjunto de habilidades de la persona normalmente versada en la materia, la provisión de anticuerpos contra epítopos conformacionales o discontinuos no lo es.

- Asimismo, la memoria descriptiva únicamente presenta el desarrollo de anticuerpos anti-FIX, pertenecientes a tres linajes de anticuerpos (0-1886, 0-1998 y 1-1307) que comprenden las secuencias indicadas en la figura 1 y de anticuerpos anti-FX que pertenecen a cinco linajes de anticuerpos (1-1371, 1-1376, 1-6723, 1-7447 y 1-7449), cuyas estructuras se identifican en la tabla de la página 5. De igual manera, se evidencia el desarrollo de anticuerpos biespecíficos que comprenden combinaciones particulares de anticuerpos anti-FIX/anti-FX (Tabla 5).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica para las reivindicaciones 1 a 5 y 7 es el 8 de diciembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad PCT/CN2017/115210. La fecha para determinar el estado de la técnica para la reivindicación 6 es el 1 de febrero de 2018, que corresponde a la fecha de presentación internacional.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Uchida, N., <i>et al.</i> <i>Blood</i>	“A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII–mimetic bispecific antibody, in healthy subjects”	31 de marzo de 2016
D3	US 2014/0370018	“Multi-specific antigen-binding molecules and uses thereof”	18 de diciembre de 2014

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

El documento D3² divulga anticuerpos biespecíficos que se unen específicamente tanto al factor de coagulación sanguínea IX/factor IX activado como al factor X y que sustituyen la función del cofactor VIII, es decir, la función de promover la activación del factor X por el factor IX activado (Abstract).

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

1 Uchida, N., Sambe, T., Yoneyama, K., Fukazawa, N., Kawanishi, T., Kobayashi, S., Shima, M. (2016). A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII–mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*, 127(13). Recuperado desde: <https://ashpublications.org/blood/article/127/13/1633/34778/A-first-in-human-phase-1-study-of-ACE910-a-novel>
2 <https://patents.google.com/patent/US20140370018A1/en?q=US+2014%2f0370018>



Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX que comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0008461 del 08 de agosto de 2022).

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

Características esenciales	D1	D3
Un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX que comprende	Un anticuerpo biespecífico (ACE910) que comprende (Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17)	Un anticuerpo biespecífico que comprende (Pág. 1, Párr. [0015])
un primer sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada del mismo (FIXa), y	Un primer sitio de unión a FIX (Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17)	Un primer sitio de unión a antígeno que reconoce FIX/FIXa (Pág. 1, Párr. [0015])
un segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada del mismo (FXa)	Un segundo sitio de unión a FX (Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17)	Un segundo sitio de unión a antígeno que reconoce FX (Pág. 1, Párr. [0015])
en donde el primer sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítipo que comprende los residuos de aminoácidos R338 y K341 de FIX/FIXa,	No menciona	residuos de aminoácidos importantes para potenciar la actividad promotora de la generación de FXa, en la cadena pesada del dominio de unión a FIX, en la cadena pesada del dominio de unión a FX y en la cadena ligera compartida (Pág. 26, Párr. [0489], Figs. 6A-6D)
y el segundo sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítipo que comprende los residuos de aminoácidos R113, Y230, K420, D423, R424 y K427 de FX/FXa.	El segundo sitio de unión se une al dominio EGF-2 de FX (Ver Kitazawa, T., et al., Pág. 1351, Col. Der., líneas 8 a 10) ³	

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

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo reclamado se une a un epítipo que comprende residuos de aminoácidos específicos del FIX/FIXa y FX/FXa.

No hay evidencia de que incluir específicamente un anticuerpo que se una a un epítipo que comprende residuos particulares del FIX/FIXa y FX/FXa y esté definido solamente mediante características funcionales proporcione un efecto técnico diferente al que ya

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



Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

proporcionaba el objeto de D1, puesto que el anticuerpo biespecífico (ACE910) que comprende un primer sitio de unión a FIX y un segundo sitio de unión a FX, donde el segundo sitio de unión se une al dominio EGF-2 de FX, que presenta actividad procoagulante, ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 1640, Col. Der., líneas 7 a 13). Adicionalmente, el anticuerpo reclamado no se define mediante sus características técnicas estructurales, es decir, a partir de las secuencias de aminoácidos para sus regiones variables de cadena ligera y pesada o para sus CDRs. Por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas para los anticuerpos con estructuras específicas evaluados en el capítulo descriptivo con la materia tal como se reclama.

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

Sin embargo, las metodologías para producir anticuerpos de unión a FIX/FIXa y al FX que sustituyen la función del cofactor VIII y presentan una alta actividad de generación de FXa, ya están divulgadas en el documento D3 que se refiere a anticuerpos multiespecíficos que comprenden un primer polipéptido que reconoce el FIX/FIXa y un segundo polipéptido que reconoce el FX, donde el primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un epítipo que se superpone con el epítipo reconocido por un anticuerpo que comprende una cadena pesada seleccionada de cualquiera de las secuencias (a1) a (a14) (SEQ ID NO: 1 a 3 y 10 a 20) y una cadena ligera seleccionada de cualquiera de las secuencias (c1) a (c10) (SEQ ID NO: 8, 9, 28 a 34 y 171); y el segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un epítipo que se superpone con el epítipo reconocido por un anticuerpo que comprende una cadena pesada seleccionada de cualquiera de las secuencias (b1) a (b12) (SEQ ID NO: 4 a 7, 21 a 27 y 170) y una cadena ligera seleccionada de cualquiera de las secuencias (c1) a (c10) (SEQ ID NO: 8, 9, 28 a 34 y 171) (Pág. 4, Párrs. [0089]-[0120], Pág. 5, Párrs. [0121]-[0125]).

El documento D3 también divulga los residuos de aminoácidos importantes para potenciar la actividad promotora de la generación de FXa, en la cadena pesada del dominio de unión a FIX: isoleucina en la posición 34, asparagina, glutamina, o serina en la posición 35; serina en la posición 49, arginina en la posición 61, ácido glutámico en la posición 62, serina o treonina en la posición 96, lisina o arginina en la posición 98, serina o ácido glutámico en la posición 99, fenilalanina o tirosina en la posición 100, glicina en la posición 100b, tirosina en la posición 102. En la cadena pesada del dominio de unión a FX: ácido aspártico en la posición 35, arginina en la posición 53, lisina en la posición 73, glicina en la posición 76, lisina o arginina en la posición 96, tirosina en la posición 98, tirosina en la posición 100, histidina en la posición 100a. En la cadena ligera compartida: lisina o arginina en la posición 27, ácido glutámico en la posición 30, arginina en la posición 31, glutamina en la posición 32, arginina o glutamina en la posición 50, serina en la posición 52, arginina en la posición 53, lisina en la posición 54, ácido glutámico en la posición 55, serina en la posición 92, serina en la posición 93, prolina en la posición 94 y prolina en la posición 95 (Pág. 26, Párr. [0489], Figs. 6A-6D).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir sitios de unión a FIX/FIXa y FX que reconozcan los epítipos del documento D3 en el anticuerpo biespecífico divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el anticuerpo se administró como una solución de ACE910 a 80 mg/mL (Pág. 1634, Col. Izq., Párr. 7).

Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 y 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Uchida, N., <i>et al. Blood</i>	1 a 5 y 7	Nivel Inventivo
D3	US 2014/0370018	1 a 5 y 7	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al título

El solicitante argumenta que:

“En primer lugar, con relación al título de la solicitud, contrario a lo mencionado por el Señor Examinador, me permito manifestar que el mismo refleja claramente el objeto descrito por la solicitud y más aún el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, ya que el objeto principal de esta solicitud se dirige a anticuerpos procoagulantes biespecíficos con características esenciales y concretas como el ser capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX (sustento, Capítulo Descriptivo de la solicitud).

Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.”

Se aclara que, el título indicado por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0008461 el 19 de noviembre de 2021 no define los antígenos a los que se une el anticuerpo biespecífico reclamado y, además, presenta un error de redacción al indicar “(...) COMPOSICIÓN QUE LOS COMPRENDEN”, por lo cual se sugiere un nuevo título, de conformidad con lo señalado en el numeral 4.1 del presente Oficio.

Argumentos respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio

El solicitante sostiene que:

“(…) Considerando lo anterior, tal y como se expuso en el numeral 2 del presente memorial de respuesta, me permito manifestar que la reivindicación 1 ha sido modificada para incluir la materia de las antiguas reivindicaciones 2, 6 y 9 y, por lo tanto, ahora se limita a un anticuerpo biespecífico y a residuos de epítomos completos de FIXa y FXa. Concretamente, la reivindicación 1 se dirige a: (...)

Así las cosas, me permito manifestar que la reivindicación 1 ahora define puntualmente, mediante características esenciales el primer y segundo sitio de unión antígeno, definiendo además un epítomo completo que comprende residuos de aminoácidos concretos. En este sentido, al considerar las sugerencias del Señor Examinador y al limitar el alcance de la materia reclamada, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.”

Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

Frente a lo anterior, esta Oficina se permite manifestar su desacuerdo con los argumentos del solicitante, toda vez que, la reivindicación independiente no define las características técnicas estructurales del anticuerpo reclamado y pretende caracterizarlo por su capacidad de unión a los epítomos en el FIX y FX, los cuales además, no se encuentran definidos de manera completa y solamente se mencionan algunos residuos de estos. Es preciso resaltar que, la definición del epítomo no permite establecer de forma inequívoca la estructura del anticuerpo y adicionalmente contemplaría múltiples moléculas de anticuerpo que exceden lo divulgado en la solicitud.

En este sentido, se reitera que la solicitud no ha explorado la innumerable cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que pueden unirse a los residuos 338 y 341 del factor IX/IXa y tampoco ha explorado estructuras funcionales de anticuerpo que se unan solamente a dos residuos sobre el factor IX/IXa. Por lo anterior, se mantienen las objeciones a la reivindicación independiente 1.

Argumentos respecto a la descripción

El solicitante señala que:

“En cuanto a las objeciones del capítulo Descriptivo, respetuosamente me permito manifestar que difiero de los señalamientos del Señor Examinador, ya que este describe anticuerpos biespecíficos, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho anticuerpo biespecífico de la presente solicitud, y en donde una persona medianamente versada en la materia, no solo entendería, sino también reproduciría la invención partiendo de esta información.

(...) Puntualmente, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que la Descripción de esta invención proporciona un sinnúmero de ejemplos de anticuerpos biespecíficos y datos que demuestran una mejora funcional de los mismos, por ejemplo, en comparación con un anticuerpo ACE910.

A modo de ejemplificación, vale la pena mencionar que los resultados para diferentes linajes y variantes de anticuerpos pueden ser visualizados en la tabla 15 (Ejemplo 16) y Figuras 2 y 3 (Ejemplo 17), en donde es posible ver la estimulación máxima determinada para cada anticuerpo biespecífico entre 8 concentraciones de anticuerpos probadas, así como también la concentración a la que se observó la estimulación máxima, en donde se demuestra que para todos los anticuerpos biespecíficos probados, se encontró que la estimulación máxima era mayor que la medida para ACE910, que se probó en un intervalo de concentración nM específica.

Adicionalmente, me permito destacar que los anticuerpos biespecíficos de la presente invención son sorprendentemente capaces de disponer espacialmente de FIXa y FX de una manera apropiada para permitir la activación eficaz de FX mediante FIXa. Así las cosas, un denominador común para los anticuerpos reivindicados por la presente solicitud es, por lo tanto, sus sitios de unión representados por los residuos del epítomo clave (de puntos calientes, es decir residuos que son particularmente importantes para la interacción con el anticuerpo específico) en FIX. En particular, los linajes de anticuerpos anti-FIX/FIXa, tanto 0-1886 como 0-1998 (y sus variantes), tienen residuos de aminoácidos R338 en su epítomo, lo cual es un residuo de epítomo clave/fundamental/esencial para la



Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

presente solicitud (Página 91 de la Descripción de la presente invención).

(...) En adición a lo anterior, de igual forma me permito señalar que la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no debe ser limitada a una modalidad exclusiva, sino que, por el contrario, cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades ligadas por un efecto técnico común que finalmente es el que delimita el alcance de la invención.

(...) En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia está en total capacidad de comprender el alcance de la solicitud, pues notaría que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación o aprendizaje adicional al campo técnico de la invención (...)"

Al respecto, se aclara que, si bien la descripción divulga múltiples anticuerpos biespecíficos que demostraron una mejora funcional frente al anticuerpo ACE910, no describe de forma suficientemente completa cualquier anticuerpo que reconozca los residuos 338 y 341 del FIX. Esta Oficina se permite recalcar que la obtención de anticuerpos que reconozcan epítomos conformacionales no es predecible y requiere de experimentación adicional, más aún cuando el epítomo no se define de forma completa. Se le recuerda al solicitante que un epítomo conformacional o discontinuo normalmente comprende entre 10 y 22 residuos de aminoácidos⁴, por lo que la definición mediante uno o dos residuos ciertamente es insuficiente.

Por otra parte, aunque el solicitante encontró que tales residuos corresponden a “puntos calientes” en la interacción antígeno-anticuerpo, estos no son una característica que permita definir la estructura del anticuerpo y contrario a lo manifestado en sus argumentos, tampoco le confieren un efecto técnico. Lo anterior, teniendo en cuenta que los anticuerpos del linaje 1-1307, que no se unen a los residuos 338 y 341, también demostraron una actividad de activación del FX y procoagulante (Tablas 3 y 5). De igual manera, tal como lo señala la propia descripción de la solicitud: “(...) el nivel de actividad exhibido por el anticuerpo biespecífico depende de la combinación anti-FIXa/anti-FX específica (...)” (Pág. 79).

Por lo tanto, la descripción no divulga de manera suficientemente completa los anticuerpos reclamados, definidos en términos de su capacidad de unión a un epítomo que comprende los residuos 338 y 341 del FIX ni describe la mejor manera conocida por el solicitante para llevar a cabo la invención de modo que permita a la persona normalmente versada en la materia reproducir la invención en todo el alcance reivindicado.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante manifiesta que:

“(...) En primer lugar, me permito llamar la atención del Señor Examinador en que los anticuerpos biespecíficos reclamados en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente documento, son capaces de disponer espacialmente de FIXa y FX de

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



Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

una manera apropiada para permitir la activación eficaz de FX mediante FIXa.

Así las cosas, los anticuerpos reivindicados por la presente solicitud presentan como característica en común y esencial que sus sitios de unión se encuentran representados por los residuos del epítipo clave (de puntos calientes, es decir residuos que son particularmente importantes para la interacción con el anticuerpo específico) en FIX. Particularmente, los linajes de anticuerpos anti-FIX/FIXa, tanto 0-1886 como 0-1998 (y sus variantes), tienen residuos de aminoácidos R338 en su epítipo, lo cual es un residuo clave/fundamental/esencial para la presente solicitud (Página 91 de la Descripción de la presente invención) y debe ser considerado como característica estructural fundamental al momento de realizar una comparación con cualquier documento del estado del arte.

Es más, el mismo Examinador en su Oficio Técnico No. 4052 reconoce que la diferencia entre la invención definida por esta solicitud y D1 es precisamente que el anticuerpo se une a un epítipo que comprende el residuo de aminoácido R338 y ahora también al residuo K341 de FIX/FIXa en donde el segundo sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítipo que comprende los residuos de aminoácidos R113, Y230, K420, D423, R424 y K427 de FX/FXa. Por lo tanto, dicha diferencia no puede ser fácilmente derivada por una persona experta en la materia al leer el documento D2 ni tampoco puede ser negada como evidencia a un efecto técnico asociado.

Por lo que, ni la combinación de los residuos del epítipo clave/sitio de unión en FIX y FX, ni las secuencias de los anticuerpos ejemplares que son capaces de unirse a dichos residuos/sitios, tal y como se identifican en la presente invención, podrían ser evidentes para un experto en la materia basándose en el anticuerpo biespecífico ACE910 de D1, cuando más aún el mismo Capítulo Descriptivo de esta solicitud establece que los anticuerpos biespecíficos y datos aquí mostrados, demuestran una mejora funcional de los anticuerpos, en comparación con un anticuerpo ACE910. A modo de ejemplo, me permito resaltar que los resultados para diferentes linajes y variantes de anticuerpos pueden ser visualizados en la tabla 15 (Ejemplo 16) y Figuras 2 y 3 (Ejemplo 17), en donde se evidencia:

- La estimulación máxima determinada para cada anticuerpo biespecífico entre 8 concentraciones de anticuerpos probadas, así como también la concentración a la que se observó la estimulación máxima, en donde se demuestra que para todos los anticuerpos biespecíficos probados, se encontró que la estimulación máxima era mayor que la medida para ACE910, que se probó en un intervalo de concentración nM específica.

- La actividad de anticuerpos biespecíficos anti-FIX(a)/FX(a) en una prueba de generación de trombina (TGT) en plasma mimético rico en plaquetas y pobre en plaquetas con hemofilia A humano, mostrando una actividad procoagulante mejorada.

Así las cosas, las limitaciones hechas a las reivindicaciones de la presente solicitud, de ninguna manera pueden ser obvias por una persona medianamente versada en la materia. Es más, para que una invención sea 'no obvia' y por tanto que tenga un nivel inventivo, la materia tiene que demostrar una ventaja inesperada no derivable del estado del arte, tal y como es el caso de los anticuerpos de la presente invención.

Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

Por lo tanto, es oportuno señalar que cualquier tipo de efecto técnico que presente la invención debe ser reconocido, evaluado y, si dicho efecto no es evidente a la luz del arte previo, debe ser aceptado para reconocer el nivel inventivo de la invención (...)

Le asiste razón al solicitante al indicar que la diferencia entre la invención reivindicada y el documento D1 es el epítipo específico al que se une el anticuerpo reclamado, ya que, esta es una característica técnica funcional que no puede ser ignorada. No obstante lo anterior, esta Oficina discrepa de lo argumentado, puesto que, como se indicó anteriormente, no hay un efecto técnico atribuible a la unión del anticuerpo a unos residuos particulares en el FIX y FX.

Se desea llamar la atención del solicitante respecto al hecho que los anticuerpos del linaje 1-1307, divulgados en la descripción, también demostraron actividad de activación del factor X y actividad procoagulante. Cabe resaltar que, los anticuerpos de este linaje no se unen a los residuos 338 y 341 del factor IX y reconocen un epítipo completamente diferente, lo que permite concluir que los efectos técnicos alegados están dados por la estructura específica de los anticuerpos, más que por su capacidad de reconocer un epítipo particular en el FIX. Esto último también lo evidencia la descripción de la solicitud en la Tabla 5, al señalar que “(...) el nivel de actividad exhibido por el anticuerpo biespecífico depende de la combinación anti-FIXa/anti-FX específica. Por ejemplo, el anticuerpo anti-FX mAb1-6723 en combinación con el anticuerpo mAb0-1998 anti-FIXa 80/11 exhibe una fuerte actividad (+++), mientras que la actividad de mAb1-6723 es menor en combinación con mAb0-1886 (+) y con mAb1-1307 (+)”.

De lo anterior se concluye que, los efectos demostrados para los anticuerpos biespecíficos que comprenden combinaciones puntuales de dominios de unión a FIX/FX no pueden ser extrapolados a cualquier anticuerpo que reconozca los residuos 338 y 341 en el factor IX. Lo mismo ocurre para el dominio de unión al FX, ya que otros anticuerpos que no pertenece al linaje 1-6723 (ej. 1-1371, 1-7447, 1-7441) y que por lo tanto se unen a un epítipo diferente, también demostraron una actividad procoagulante alta (Tabla 5).

El solicitante continúa indicando que:

“Ahora bien, con referencia al documento D2, esta divulgación afirma en sus páginas 40449 y 40450 lo siguiente: (...)

Por lo que se entiende que, el anticuerpo monoclonal murino 224AE3 permite una unión mejorada de FVIIIa, es decir, una unión mejorada del factor de coagulación nativo que falta (al menos en forma funcional) en pacientes con hemofilia A.

Así las cosas, me permito resaltar que los anticuerpos biespecíficos actualmente reivindicados por esta solicitud tienen como objetivo reemplazar completamente el FVIIIa mediante una imitación a su función, en lugar de mejorar o potenciar (redacción usada en D2) la función del FVIII o FVIII existente administrada como parte de la terapia de reemplazo tradicional.

Además, de la discusión de D2 se establece que (página 40450): (...)

De esta manera, los anticuerpos biespecíficos, tal y como los reivindicados por esta solicitud son monovalentes con referencia a FIXa, es decir, no entrecruzan dos complejos activadores de FX. Considerando la anterior declaración por parte de D2, de ninguna manera este documento sería un indicador para que una

Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

persona normalmente versada en la materia tratara de reproducir los mismos anticuerpos biespecíficos de esta solicitud.

Finalmente, me permito manifestar que, si bien D2 afirma que el anticuerpo monoclonal murino 224AE3 se une al dominio de proteasa, y esto NO apunta a los residuos de aminoácidos R338 y K341, tal y como se especifica en la reivindicación 1 modificada, dado que el dominio de proteasa comprende hasta 235 residuos.

Por consiguiente, el documento D2 no es una referencia adecuada para usar en combinación con las enseñanzas de D1 y así llegar a la materia reclamada por esta solicitud, e incluso si una persona medianamente versada en la materia se sintiera con motivación de combinar estos dos documentos, es evidente que dicha persona tendría que recurrir a experimentación adicional para poder reproducir la misma materia de la presente invención y más aún con las mismas características esenciales de los anticuerpos biespecíficos de esta solicitud. Por lo tanto, se reafirma que el Capítulo Reivindicatorio cumple con el requerimiento de Nivel Inventivo.

(...) Así, gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por el Despacho, y teniendo en cuenta que cualquier efecto técnico que no sea obvio a la luz del arte previo es completamente válido en materia de patentes, es oportuno recalcar nuevamente que los anticuerpos biespecíficos de la presente solicitud resulta tener efectos sorprendentes e inesperados a la luz del arte previo más cercano.

En el presente caso, existe un efecto técnico, el cual es completamente atribuible a las diferencias encontradas entre la presente invención y el estado de la técnica más cercano y que el mismo Examinador reconoce. Así las cosas, no sólo existe un efecto técnico que soluciona un problema técnico, sino que dicho efecto además resulta ser sorprendente e inesperado.

(...) Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486."

Se aclara que, una vez analizados los argumentos y las modificaciones presentadas, el documento D2 no fue tenido en cuenta en el presente examen de patentabilidad y se realizó una nueva búsqueda, encontrando que el documento D3 afecta el nivel inventivo de la materia reclamada. Dicha anterioridad divulga anticuerpos biespecíficos de unión al FIX/FIXa y al FX que sustituyen la función del cofactor VIII y presentan una alta actividad de generación de FXa, indicando además, los residuos de aminoácidos importantes para potenciar la actividad promotora de la generación de FXa (Pág. 26, Párr. [0489], Figs. 6A-6D).

En cuanto a los argumentos referentes al supuesto efecto inesperado, se reitera que no es posible atribuir un efecto técnico a la unión del anticuerpo a los residuos específicos mencionados en las reivindicaciones, por lo que la materia reclamada corresponde a una alternativa a lo conocido en el estado de la técnica.

Así, una persona normalmente versada en la materia, partiendo de las enseñanzas del documento D3 se vería motivada a incluir sitios de unión a FIX/FIXa y FX que reconozcan los epítomos y comprendan los residuos de aminoácidos allí indicados, en el anticuerpo

Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

biespecífico divulgado en el documento D1, llegando de manera evidente al objeto reivindicado.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0008461		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/052550		1 de febrero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
08/12/2017				X					
01/02/2018							X		
Solicitante									
NOVO NORDISK A/S									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 7
Palabras clave utilizadas	Factor IX, factor IXa, factor X, factor Xa, bispecific antibody, multispecific antibody, procoagulant antibody, protease domain, epitope, conformational epitope, discontinuous epitope, R338 FIX, K341 FIX, R113 FX, Y230 FX, K420 FX, D423 FX, R424 FX, K427 FX, SEQ ID NO: 177-188
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/36, A61P 7/04

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2019/0006500	22/11/2017	-	-	A
ISA (EPO) STN	Uchida, N., <i>et al.</i>	31/03/2016	1 a 5 y 7	Pág. 1633, Resumen, Col. Der., líneas 4 a 17, Pág. 1634, Col. Izq., Párr. 7, Pág. 1640, Col. Der., líneas 7 a 13	Y
ISA (EPO)	Sampei, Z., <i>et al.</i>	28/02/2013	-	-	A
	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	25/01/2018	-	-	T
ISA (EPO) Patbase	EP 2644698	02/10/2013	-	-	A
ISA (EPO) Patbase STN	WO 2016/166014	20/10/2016	-	-	A
STN	Kerschbaumer, R. J., <i>et al.</i>	24/09/2004	-	-	A
Patbase STN	US 2007/041978	22/02/2007	-	-	A
Patbase	WO 94/05692	17/03/1994	-	-	A
	EP 1660536	31/12/2008	-	-	A
USPTO Patbase	US 2014/0370018	18/12/2014	1 a 5 y 7	Pág. 1, Párr. [0015], Pág. 4, Párrs. [0089]-[0120], Pág. 5, Párrs. [0121]-[0125], Pág. 26, Párr. [0489], Figs. 6A-6D	Y

Oficio N° 17578 de 27 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0008461

NCBI	Kitazawa, T., et al.	28/06/2017	1 a 5 y 7	Pág. 1351, Col. Der., líneas 8 a 10	T
	Van Regenmortel, M.H.	24/02/2009	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Uchida, N., Sambe, T., Yoneyama, K., Fukazawa, N., Kawanishi, T., Kobayashi, S., Shima, M. (2016). A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII–mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. <i>Blood</i> , 127(13). Recuperado desde: https://ashpublications.org/blood/article/127/13/1633/34778/A-first-in-human-phase-1-study-of-ACE910-a-novel			
		Sampei, Z., Igawa, T., Soeda, T., Okuyama-Nishida, Y., Moriyama, C., Wakabayashi, T., Tanaka, E., Muto, A., Kojima, T., Kitazawa, T., Yoshihashi, K., Harada, A., Funaki, M., Haraya, K., Tachibana, T., Suzuki, S., Esaki, K., Nabuchi, Y., & Hattori, K. (2013). Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. <i>PloS one</i> , 8(2), e57479. Recuperado desde: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057479			
		Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2018). Assessment report Hemlibra International non-proprietary name: emicizumab Procedure No. EMEA/H/C/004406/0000. European Medicines Agency. pp 1-126. Recuperado desde: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemlibra-epar-public-assessment-report_en.pdf			
		Kerschbaumer, R. J., Riedrich, K., Kral, M., Varadi, K., Dorner, F., Rosing, J., & Scheifflinger, F. (2004). An antibody specific for coagulation factor IX enhances the activity of the intrinsic factor X-activating complex. <i>The Journal of biological chemistry</i> , 279(39). Recuperado desde: https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)77130-9/fulltext			
		Kitazawa, T., Esaki, K., Tachibana, T., Ishii, S., Soeda, T., Muto, A., Kawabe, Y., Igawa, T., Tsunoda, H., Nogami, K., Shima, M., & Hattori, K. (2017). Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. <i>Thrombosis and haemostasis</i> , 117(7). Ver Pág. 1351. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6292136/			
		Van Regenmortel, M.H. (2009) What Is a B-Cell Epitope?. En: Schutkowski, M., Reineke, U. (eds) Epitope Mapping Protocols. Methods in Molecular Biology™ (Methods and Protocols), vol 524. pp 3-20. Humana Press. Recuperado desde: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-59745-450-6_1			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
Fecha del reporte de búsqueda: 07/10/2022					

