

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

Señores
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO MODULADOR DE EMPALME-FÁRMACO Y MÉTODOS DE USO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/035015

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: US 62/679,631 1 de junio de 2018.

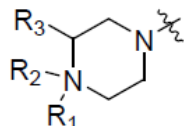
US 62/679,672 1 de junio de 2018.

US 62/779,324 13 de diciembre 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:

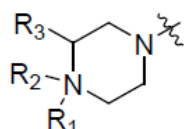
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 10 de septiembre de 2021 bajo el número NC2021/0011897 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 no acepta las modificaciones propuestas, dado que incluyen la limitación:



“en donde si Z” es R^1 y R^3 , R^6 y R^7 son H y R^4 es metoxi y R^5 es hidroxilo, entonces R^1 ni está ausente ni es metilo”, cuya materia no había sido divulgada inicialmente, ni excluida explícitamente dentro del capítulo descriptivo o reivindicatorio de la solicitud inicial, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud.

Adicionalmente, tampoco se acepta la modificación a la solicitud objeto de estudio, radicada el 09 de septiembre de 2021 bajo el número NC2021/0006562, ya que no se cumplió con el pago de la tasa correspondiente y porque teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, incluye la limitación:



“en donde si Z” es R^1 y R^3 , R^6 y R^7 son H y R^4 es metoxi y R^5 es hidroxilo, entonces R^1 ni está ausente ni es metilo”, cuya materia no había sido divulgada inicialmente, ni excluida explícitamente dentro del capítulo descriptivo o reivindicatorio de la solicitud inicial, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud.

2. Objeto de la invención

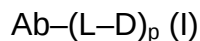
El problema planteado consiste en la necesidad de nuevos compuestos con actividad biológica contra células neoplásicas que puedan retardar, inhibir y/o revertir el

Oficio N° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

crecimiento de tumores en mamíferos, y que puedan ser útiles para tratar a pacientes humanos con cáncer.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):



en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica; D es un modulador de empalme; L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y p es un número entero de 1 a 15.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 28 de enero de 2021 bajo el número NC2021/0000928.

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, 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 47 del radicado N° NC2021/0000928 del 28 de enero de 2021.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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, las reivindicaciones 1 a 47 no son claras, concisas, ni están debidamente sustentadas en la descripción, ya que las definiciones de anticuerpos, moduladores de empalme y de enlazadores comprenden un número muy extenso de alternativas que no se encuentran soportadas en la solicitud, pues esta únicamente ilustra los moduladores de empalme de tipo pladienolida de la Tabla 7, los enlazadores de la Tabla 8 y los compuestos conjugables de enlazador – modulador (L-D) de la Tabla 9, unidos a los anticuerpos anti-HER2 trastuzumab, anti-CD138 B-B4 o anti-EPH2A 1c1, lo que no abarca ni sustenta al indeterminado número de compuestos comprendidos en la generalidad reclamada y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de conjugados que han sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 47 no son claras, porque las características "un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica", "un modulador de empalme" y "un enlazador que une covalentemente Ab a D" son puramente funcionales y no definen a los compuestos por sus características técnicas esenciales. Se recuerda al solicitante que un compuesto se debe caracterizar



Oficio N° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

por su estructura o fórmula química, en el presente caso, se sugiere incluir las características técnicas que identifican a los conjugados, es decir, las secuencias de aminoácidos o nombres específicos de los anticuerpos, así como las estructuras o fórmulas químicas de los modulares de empalme y de los enlazadores; restringiendo el alcance a una razonable generalización del tipo de compuestos que hayan sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 9, 14, 15, 20, 21 no son claras, porque los anticuerpos se definen en términos de su funcionalidad o actividad biológica de unión, lo que no constituye una característica esencial de un anticuerpo. Se sugiere reemplazar por las secuencias de aminoácidos de las cadenas de los anticuerpos que se encuentren debidamente sustentadas en la solicitud.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 26 a 36 no son claras, porque los enlazadores se definen en términos de que son escindibles o de que comprenden una unidad espaciadora que une Ab a D, lo que no constituye una característica esencial estructural de un compuesto. Se sugiere reemplazar por el nombre o la estructura química de dichos enlazadores, según el debido sustento que se tenga en la descripción.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 9 a 13 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-HER2 caracterizado por los HCDRs SEQ ID NOS: 1 a 3, y los LCDRs SEQ ID Nos: 4 a 6, y por regiones variables de SEQ ID NOS: 19 y 20, con una región constante de cadena pesada de IgG1 humana y de cadena liviana de Ig Kappa humana. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 15 a 20 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-CD138 caracterizado por los HCDRs SEQ ID NOS: 7 a 9, y los LCDRs SEQ ID Nos: 10 a 12, y por regiones variables de SEQ ID NOS: 21 y 22, con una región constante de cadena pesada de IgG2a humana y de cadena liviana de Ig Kappa humana. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 21 a 25 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-EPHA2 caracterizado por los HCDRs SEQ ID NOS: 13 a 15, y los LCDRs SEQ ID Nos: 16 a 18, y por regiones variables de SEQ ID NOS: 23 y 24, con una región constante de cadena pesada de IgG1 humana y de cadena liviana de Ig Kappa humana. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.

Esta oficina informa que, la reivindicación 46 no es clara porque no añade ninguna característica esencial al conjugado, ya que con la expresión “en donde la Mal-unidad espaciadora es reactiva con un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno” se hace alusión a la actividad del resto de maleimida, más no a una característica esencial de un compuesto. Se sugiere retirar.

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

4.2. 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° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, dado que las reivindicaciones 1 a 47 abarcan un indeterminado número de posibles conjugados que no se encuentran debidamente soportados en la solicitud, dado que con la generalidad reclamada de anticuerpos, de moduladores de empalme y de enlazadores se incluyen múltiples compuestos no divulgados con suficiencia para que una persona con conocimiento técnica pueda desarrollarlos. Lo anterior teniendo en cuenta que la solicitud únicamente ilustra los moduladores de empalme de tipo pladienolida de la Tabla 7, los enlazadores de la Tabla 8 y los compuestos conjugables de enlazador – modulador (L-D) de la Tabla 9, unidos a los anticuerpos anti-HER2 trastuzumab, anti-CD138 B-B4 o anti-EPH2A 1c1.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

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 un conjugado de anticuerpo fármaco que comprende un modulador de empalme, un enlazador y un anticuerpo anti-HER2, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento Puthenveetil, S., et al. *PLOS ONE*¹, 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: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-HER2 (Reivindicaciones 1 a 13, 26 a 47 (parcialmente)).

Grupo inventivo 2: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-CD138 (Reivindicaciones 1 a 7 (parcialmente), 14 a 19, 26 a 47 (parcialmente)).

Grupo inventivo 3: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-EPHA2 (Reivindicaciones 1 a 7 (parcialmente), 20 a 25, 26 a 47 (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.

Oficio N° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de junio 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	Puthenveetil, S., et al. <i>PLOS ONE</i>	“Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate”	30 de mayo de 2017

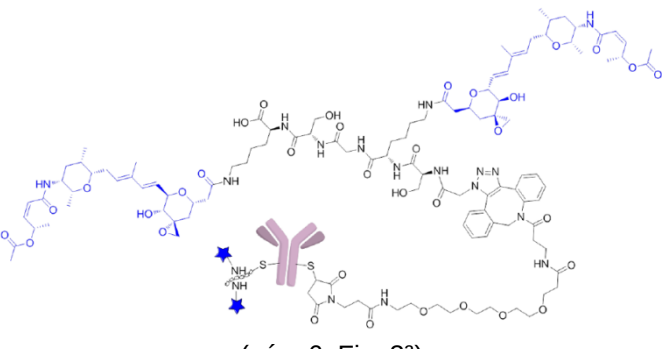
D1¹ divulga un conjugado de anticuerpo fármaco (ADC) de tailanstatina específicamente de sitio altamente eficaz contra tumores, así como una metodología para cargar un solo sitio con múltiples cargas útiles mediante un enlazador peptídico portados de múltiples fármacos generado *in situ* (Resumen)

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 (NC2021/0000928 del 28 de enero de 2021) refiere a: “Un conjugado anticuerpo–fármaco de Fórmula (I): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

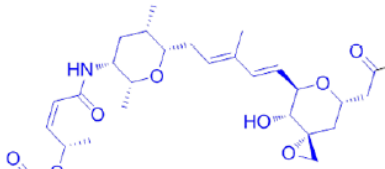
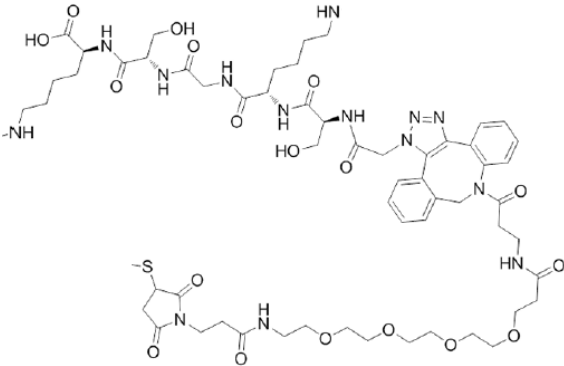
CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un conjugado anticuerpo–fármaco de Fórmula (I): Ab–(L–D)p (I)	Un conjugado anticuerpo–fármaco de fórmula:  (pág. 6, Fig. 3ª)

¹Puthenveetil, S., He, H., Loganzo, F., Musto, S., Teske, J., Green, M., Graziani, E. I. (30/05/2017). Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate. *PLOS ONE*, 12(5), e0178452. doi:10.1371/journal.pone.0178452



Oficio N° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

En donde: Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica	Anticuerpo anti HER2 trastuzumab  (pág. 6, Fig. 3ª)
D es un modulador de empalme;	Tailanstatina A (Inhibidor del empalme del ARN eucariótico que se une a la subunidad SF3b)  (pág. 2, párr. 3) (pág. 6, Fig. 3ª)
L es un enlazador que une covalentemente Ab a D;	Maleimida -PEG4- dibenzociclooctano -Azidoacetil-Ser-Lys-Gly-Ser-Lys 
p es un número entero de 1 a 15.	1 (pág. 6, Fig. 3ª)

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

Adicionalmente, D1 menciona que los conjugados anticuerpo fármaco comprenden el trastuzumab², el cual es un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor HER2 (pág. 2, párr. 4) (pág. 5, Fig. 2ª) (pág. 6, Fig. 3ª), correspondiente al mismo anticuerpo de la solicitud de SEQ. ID 1 a 6, 19 y 20 (trastuzumab²), un enlazador que comprende restos peptídicos como lisina, glicina, serina, valina (pág. 5, Fig. 2ª) (pág. 6, Fig. 3ª), 4 o 5 unidades de polietilenglicol (PEG) y un resto de maleimida que une al anticuerpo trastuzumab y a los grupos de PEG, en donde la maleimida se une al anticuerpo mediante un residuo de cisteína (pág. 5, Fig. 2ª) (pág. 6, Fig. 3ª).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13, 26 a 47 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8. Conclusión

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

²Base de Datos KEEG. (22/11/2011). Trastuzumab. ID: D03257; CAS: 180288-69-1; PubChem: 17397410; NIKKAJI: J2.044.149. Disponible en: <https://www.genome.jp/entry/D03257>



Oficio N° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Puthenveetil, S., et al. <i>PLOS ONE</i>	1 a 13, 26 a 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.

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° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016137		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/035015		31 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
01/06/2018				x					
Solicitante									
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		14 a 25	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 13, 26 a 47					
Palabras clave utilizadas				Antibody drug conjugates anti-HER2 antibody splicing modulator OR splicing inhibitor linker spliceosome pladienolide					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61P 35/00, C07D 405/00, A61K 39/00, C07K 7/00, C07K 14/00				
				CPC:					
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	NC2016/0005345	15/12/2016	-	-			A		
	NC2018/0008667	16/08/2018	-	-			A		
	NC2016/0000187	25/07/2016	-	-			A		
ISA	EP1508570	23/02/2005	-	-			A		
	WO2014068443	08/05/2014	-	-			A		
	Puthenveetil, S., et al. <i>PLOS ONE</i>	2017	1 a 13, 26 a 47	(pág. 2, párr. 4) (pág. 5, Fig. 2ª) (pág. 6, Fig. 3ª)			X		
	Li, L., et al. <i>Annals of Oncology</i>	2017	-	-			A		
Espacenet	WO2006060533	08/06/2006	-	-			A		
	CN105188763	23/12/2015	-	-			A		
	RU2006147264	20/07/2008	-	-			A		
	EP2478912	25/07/2012	-	-			A		
	WO2016030791	03/03/2016	-	-			A		
	US2016297885	13/10/2016	-	-			A		
PatBase	US2017210812	27/07/2017	-	-			A		
	US2016297885	13/10/2016	-	-			A		



Oficio N° 9264 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

Google Académico	Fu, Y., et al. <i>Antibody Therapeutics</i>	2018	-	-	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.		Puthenveetil, S., He, H., Loganzo, F., Musto, S., Teske, J., Green, M., ... Graziani, E. I. (2017). Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate. <i>PLOS ONE</i> , 12(5), e0178452. doi:10.1371/journal.pone.0178452			
		Li, L., Goedegebuure, S. P., & Gillanders, W. E. (2017). Preclinical and clinical development of neoantigen vaccines. <i>Annals of Oncology</i> , 28(suppl_12), xii11–xii17. doi:10.1093/annonc/mdx681			
		Fu, Y., & Ho, M. (2018). DNA Damaging Agent Based Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. <i>Antibody Therapeutics</i> . doi:10.1093/abt/tby007			
(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: 09/05/2023					

