

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

Señores
NOVO NORDISK A/S

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS PROCOAGULANTES MEJORADOS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/070628
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de julio de 2019.
PRIORIDADES: CN PCT/CN2018/097834 1 de agosto de 2018.
CN PCT/CN2018/099339 8 de agosto de 2018.
EP 18193191.6 7 de septiembre 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 29 de septiembre de 2021 bajo el número NC2021/0013015, 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 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.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 29 de septiembre de 2021 bajo el número NC2021/0013015.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 14-18 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman el uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

Oficio N° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

5. De la solicitud de patente

5.1. 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 BIESPECÍFICOS PROCOAGULANTES QUE SE UNEN AL FIX/FIXA Y AL FX/FXA".

5.2. 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,

El objeto de las reivindicaciones 1 a 3, 8 a 11 no es claro ni tiene sustento porque menciona un anticuerpo solo por sus características funcionales, es decir, que se une a cierto epítipo o paratopo, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante. Se sugiere incluir en la reivindicación independiente tanto las características técnicas estructurales, es decir, las SEQ ID NO de los 6CDRs como las funcionales.

La reivindicación 4 no es clara ni tiene sustento porque menciona diferentes opciones de combinaciones de CDRs tanto de la cadena pesada como de la cadena ligera, las cuales no han sido exploradas por el solicitante. Se le recuerda al solicitante que un anticuerpo se caracteriza por las SEQ ID NO de las 6 CDRs o por la SEQ ID NO del dominio variable de la cadena pesada y la SEQ ID NO del dominio variable de cadena ligera.

El objeto de la reivindicación 13 no es claro porque menciona "instrucciones de uso", lo cual no es considerado una característica técnica del Kit. Se sugiere eliminar la referencia a instrucciones de uso.

el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

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

5.3. Descripción

Oficio N° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

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. Toda vez que, se reclaman anticuerpos que comprende 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 segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO: 2) y/o la forma activada del mismo (FXa) en donde el primer sitio de unión al antígeno es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos R338, T340 y K341, y en donde el segundo sitio de unión al antígeno es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos i) E103, Q104, V108, R113, T116, L117, D119, I125, T127, E228, F229, Y230, E266, R287, P291, I292, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 FX (a), o ii) E103, Q104, V108, R113, T116, L117, A118, D119, I125, T127, S227, E228, Y230, R287, I292, L303, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 FX (a), lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, adicionalmente, genera una carga excesiva de ensayo y error para la persona normalmente versada en la materia que desee reproducción la invención. Asimismo, no es posible extrapolar los efectos técnicos a todos los anticuerpos solo por el hecho de unirse al mismo epítopo o paratopo o a cualquier combinación de diferentes secuencias. Se evidencia que la solicitud desarrollo anticuerpos con SEQ ID concretas que presentan pruebas técnicas.

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.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de agosto 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	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
D2	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 D2² 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).

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

¹Uchida, 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° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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 (NC2021/0013015 del 29 de septiembre de 2021) refiere a: “Un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX que comprende 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 segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO: 2) y/o la forma activada del mismo (FXa) en donde (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

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

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo 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])
el primer sitio de unión al antígeno es capaz de unirse a un epítipo que comprende los residuos de aminoácidos R338, T340 y K341, y	No menciona	
el segundo sitio de unión al antígeno es capaz de unirse a un epítipo que comprende los residuos de aminoácidos i) E103, Q104, V108, R113, T116, L117, D119, I125, T127, E228, F229, Y230, E266, R287, P291, I292, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 FX (a), o ii) E103, Q104, V108, R113, T116, L117, A118, D119, I125, T127, S227, E228, Y230, R287, I292, L303, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 FX (a).	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	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)

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

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° **11033** de **30 de junio de 2023**

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

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 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 SEQ ID NO para sus regiones variables de cadena ligera y pesada o para sus 6 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 D2 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 D2 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

Oficio N° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

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 epítomos del documento D2 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).

Las reivindicaciones dependientes 2, 3, 8 a 10, 12 y 13 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.

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 4 (NC2021/0013015 del 29 de septiembre de 2021) refiere a: *“Un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a FIX (SEQ ID NO: 1) y/o la forma activada del mismo (FIXa), y capaz de unirse a FX (SEQ ID NO: 2) y/o la forma activada del mismo (FXa), en donde dicho anticuerpo multiespecífico comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo 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])
a)las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 40, 41 y 42, respectivamente, b) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 40, 41 y 42, respectivamente, c) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 44, 45 y	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)

Oficio N° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

46, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 48, 49 y 50, respectivamente d) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 52, 53 y 54, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 56, 57 y 58, respectivamente e) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 52, 53 y 54, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 56, 57 y 58, respectivamente f) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 68, 69 y 70, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FIX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 72, 73 y 74, respectivamente (...) opciones g-m		
a) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 468, 469 y 470, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 472, 473 y 474, respectivamente, b) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 484, 485 y 486, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 488, 489 y 490, respectivamente c) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 468, 469 y 470, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID	El segundo sitio de unión se une al dominio EGF-2 de FX (Ver Kitazawa, T., <i>et al.</i>, Pág. 1351, Col. Der., líneas 8 a 10)⁴	

4 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° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

NO: 472, 473 y 474, respectivamente d) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 468, 469 y 470, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 472, 473 y 474, respectivamente e) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 484, 485 y 486, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 488, 489 y 490, respectivamente f) las secuencias CDR1-3 de la cadena pesada del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 468, 469 y 470, respectivamente, y las secuencias CDR1-3 de la cadena ligera del anticuerpo anti-FX (a) se identifican mediante las SEQ ID NO: 472, 473 y 474, respectivamente (...) opciones g-m		
---	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 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 4 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que los anticuerpos reclamados tienen secuencias de aminoácidos específicas que se unen a FIX/FIXa y FX/FXa.

No hay evidencia de que incluir secuencias específicas de anticuerpos que se unan a FIX/FIXa y FX/FXa proporcione un efecto técnico diferente al que ya 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, no es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier anticuerpo reclamado desde la opción a) hasta la opción m).

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?

Oficio N° **11033** de **30 de junio de 2023**

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

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 D2 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 D2 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 position 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 D2 en el anticuerpo biespecífico divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. 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).

Las reivindicaciones dependientes 5, 6, 8 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 4, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. 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 6 y 8 a 13	Nivel Inventivo
D2	US 2014/0370018	1 a 6 y 8 a 13	Nivel inventivo

Oficio N° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

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° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0001046		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2019/070628		31 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
01/08/2018				x					
Solicitante									
NOVO NORDISK A/S									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	14 a 18	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 13					
Palabras clave utilizadas				Factor IX, factor IXa, factor X, factor Xa, bispecific antibody, multispecific antibody, procoagulant antibody, protease domain, epitope, conformational epitope, discontinuous epitope, SEQ ID NO: 51,55,467,471, R338, T340 y K341, E103, Q104, V108, R113, T116, L117, D119, I125, T127, E228, F229, Y230,E266, R287, P291, I292, P304, L419, K420, D423, R424, M426, K427 y T428 FX, FIXa					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/36, C07K 16/40, C07K 16/46, 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	NC2019/0008461 WO2018141863	09/08/2018	-	-				E	
ISA (EPO) STN	Uchida, N., <i>et al.</i>	31/03/2016	1 a 6 y 8 a 13	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 6 y 8 a 13	Pág. 1, Párr. [0015], Pág. 4, Párrs. [0089]-[0120], Pág. 5, Párrs. [0121]-[0125], Pág. 26, Párr. [0489], Figs. 6A-6D				Y	
NCBI	Kitazawa, T., <i>et al.</i>	28/06/2017	1 a 6 y 8 a 13	Pág. 1351, Col. Der., líneas 8 a 10				A	



Oficio N° 11033 de 30 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001046

	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., & Scheiflinger, 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.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (26/06/2023)					

