

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

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

Señores
JANSSEN BIOTECH, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "MATERIALES Y MÉTODOS PARA FRAGMENTOS VARIABLES DE CADENA ÚNICA MEJORADOS"

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/046303

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de agosto de 2020.

PRIORIDADES: US 62/946,877 11 de diciembre de 2019

US 62/946,882 11 de diciembre de 2019

US 62/887,524 15 de agosto de 2019

US 62/946,865 11 de diciembre de 2019

US 62/946,897 11 de diciembre de 2019

US 62/887,514 15 de agosto de 2019

US 62/946,886 11 de diciembre de 2019

US 62/887,519 15 de agosto de 2019

US 62/887,529 15 de agosto de 2019

US 62/887,527 15 de agosto de 2019

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 abril de 2022 bajo el número NC2022/0005679, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de diseños de scFv mejorados que opcionalmente puedan incorporarse en moléculas multiespecíficas y moléculas heterólogas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) que comprende: a) una región variable de cadena pesada (VH), un enlazador (L) y una región variable de cadena ligera (VL), caracterizado porque el scFv comprende: (i) un primer enlace disulfuro entre una VH cisteína (Cys) expuesta en la superficie conservada estructuralmente y una primera L Cys; (ii) un segundo enlace disulfuro entre una VL Cys expuesta en la superficie conservada estructuralmente y una segunda L Cys; o (iii) el primer enlace disulfuro entre la VH Cys expuesta en la superficie conservada estructuralmente y la primera L Cys y el segundo

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

enlace disulfuro entre la VL Cys expuesta en la superficie conservada estructuralmente y la segunda L Cys; o b) una VH, un L y una VL, en donde: (i) la VH comprende una VH Cys en una posición del residuo de marco de la VH expuesta en la superficie conservada estructuralmente y el L comprende una primera L Cys; (ii) la VL comprende una VL Cys en una posición del residuo de marco de la VL expuesta en la superficie conservada estructuralmente y el L comprende una segunda L Cys; o (iii) la VH comprende la VH Cys en una posición del residuo de marco de la VH expuesta en la superficie conservada estructuralmente, la VL comprende la VL Cys en una posición del residuo de marco de la VL expuesta en la superficie conservada estructuralmente y el L comprende la primera L Cys y la segunda L Cys, en donde la VH Cys y la primera L Cys son capaces de formar un enlace disulfuro y la VL Cys y la segunda L Cys son capaces de formar un enlace disulfuro.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2022/0005679 presentado el 29 de abril de 2022.

4. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)”

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 13 no se considera como una invención, toda vez que, reclama un *“Un anticuerpo antiidiotipo que se une al scFv”* el cual podría tratarse de un anticuerpo tal y como está en la naturaleza.

5. 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 33 a 38 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso de un medio para estabilizar un fragmento ScFV, para codificarlo, para replicarlo, producirlo, aumentar su estabilidad y termoestabilidad, y una composición y proteína que lo comprende.

6. De la solicitud de patente

6.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "FRAGMENTO VARIABLE DE CADENA ÚNICA AISLADA (SCFV) QUE COMPRENDE UNA REGIÓN VARIABLE DE CADENA PESADA (VH), UN ENLAZADOR (L) Y UNA REGIÓN VARIABLE DE CADENA LIGERA (VL) Y PROTEÍNA BIESPECÍFICA QUE LO COMPRENDE".

6.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona *"Un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) que comprende: a) una región variable de cadena pesada (VH), un enlazador (L) y una región variable de cadena ligera (VL), caracterizado porque el scFv comprende: (i) un primer enlace disulfuro entre una VH cisteína (Cys) expuesta en la superficie conservada estructuralmente y una primera L Cys; (ii) un segundo enlace disulfuro entre una VL Cys expuesta en la superficie conservada estructuralmente y una segunda L Cys; o (iii) el primer enlace disulfuro entre la VH Cys expuesta en la superficie conservada estructuralmente y la primera L Cys y el segundo enlace disulfuro entre la VL Cys expuesta en la superficie conservada estructuralmente y la segunda L Cys; o b) una VH, un L y una VL, en donde: (i) la VH comprende una VH Cys en una posición del residuo de marco de la VH expuesta en la superficie conservada estructuralmente y el L comprende una primera L Cys; (ii) la VL comprende una VL Cys en una posición del residuo de marco de la VL expuesta en la superficie conservada estructuralmente y el L comprende una segunda L Cys; o (iii) la VH comprende la VH Cys en una posición del residuo de marco de la VH expuesta en la superficie conservada estructuralmente, la VL comprende la VL Cys en una posición del residuo de marco de la VL expuesta en la superficie conservada estructuralmente y el L comprende la primera L Cys y la segunda L Cys, en donde la VH Cys y la primera L Cys son capaces de formar un enlace disulfuro y la VL Cys y la segunda L Cys son capaces de formar un enlace disulfuro"* pero no menciona las características técnicas esenciales de la región de variable de cadena pesada, ni de la región variable de cadena ligera y los enlazadores como es el caso de la SEQ ID NO: de cada uno, así mismo, no menciona la posición de los enlaces de disulfuro que se mencionan están en la cisteína expuesta de VH y la primera cisteína de VL o demás posiciones donde se forman los enlaces disulfuro. Además, cualquier región de cadena variable y ligera, cualquier enlazador y cualquier posición para los puentes disulfuros darían lugar a ScFV que aún no son exploradas por el solicitante. En la descripción se puede evidenciar que cada uno de los elementos del fragmento comprenden unas características técnicas y SEQ ID NO: definidas que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere mencionar todas las características técnicas esenciales del fragmento ScFV como el caso de las SEQ ID NO: respectivas, las secuencias de los enlazadores y las posiciones de los puentes disulfuro de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La expresión *"son capaces de formar un enlace disulfuro"* en la reivindicación 1 hace alusión a un resultado a alcanzar que no define al fragmento reclamado puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales y funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto. Además, la reivindicación 1 no es clara porque

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

Menciona unas posiciones de L lo cual no es claro si se refiere a posiciones de la región variable de cadena ligera o a posiciones en el enlazador. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes. Adicionalmente, la reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona *“expuesta en la superficie conservada estructuralmente”*, porque no permitiría determinar el alcance de la materia reclamada y tampoco resulta claro porque en el capítulo descriptivo dicha superficie expuesta conservada difiere en el contexto de las cisteínas y en el contexto de los residuos estructurales (no mutados). También, se necesitaría un análisis 3d para determinar si estaría o no expuesto a la superficie, por lo tanto, esta característica mencionada carece de sustento. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 2 no es clara porque menciona *“la distancia entre la VH Cys y la VL Cys es de aproximadamente 7 Å a aproximadamente 9 Å”*, pero esta no es una característica técnica del fragmento y, por tanto, no define al fragmento reclamado, asimismo, el término aproximadamente no es claro y no permite distinguir el objeto reclamado inequívocamente. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Además, no es clara y carece de sustento porque menciona *“la VH Cys está en H3, H5, H40, H43, H46 o H105, en donde la numeración de los residuos es de acuerdo con Chothia”* o *“la VL Cys está en L3, L5, L39, L42, L45, L100 o L102, en donde la numeración de los residuos es de acuerdo con Chothia”*, pero no es claro si dichas mutaciones se presentan de manera individual o en combinación y cuál sería la combinación de mutación en VH que se enlaza con VL, puesto que de acuerdo con la descripción existe unas mutaciones y combinaciones definidas. De esta forma, una combinación o una mutación individual en cada una de VH o VL podría dar lugar a fragmentos que no son explorados por el solicitante aún. Se sugiere reclamar únicamente los fragmentos que encuentran sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 3, 5 y 6 mencionan características técnicas esenciales del fragmento que deberían ser mencionadas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características técnicas esenciales mencionadas en dichas reivindicaciones en la reivindicación independiente 1.

La reivindicación 4 no es clara y carece de sustento porque menciona *“el L comprende una secuencia de aminoácidos C(X)yC (SEQ ID NO: 23), en donde X es glicina (Gly), serina (Ser), prolina (Pro), alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu), glutamina (Gln), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), fenilalanina (Phe), treonina (Thr), triptófano (Trp) o tirosina (Tyr), y y es un entero de 1 a 3; opcionalmente en donde, el L comprende una secuencia de aminoácidos C(X)yC (SEQ ID NO: 24), en donde X es Gly, Ser o Pro, y y es un entero de 1 a 3”* y *“el L comprende la secuencia de aminoácidos (X)mC(X)yC(X)n (SEQ ID NO: 25); en donde X es Gly, Ser, Pro, Ala, Arg, Asn, Asp, Glu, Gln, His, Ile, leu, Lys, Phe, Thr, Trp o Tyr, m es un entero de 6 a 9, y es un entero de 1 a 3 y n es un entero de 4 a 6; opcionalmente en donde (...)”*, así como la expresión *“derivada de una región bisagra”*, pero esto daría lugar a un sinnúmero de fragmentos que no explorados por el solicitante aún. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reclamar únicamente los fragmentos que encuentran sustento en la descripción.

La reivindicación 7 carece de sustento porque menciona *“El scFv de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el scFv se conjuga con una segunda molécula”* pero no se evidencia en la descripción que el fragmento se encuentre conjugado con una segunda molécula. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción. Adicionalmente, la expresión *“la segunda molécula es una entidad que prolonga la vida media”* se refiere únicamente a un resultado a

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

alcanzar, se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por características técnicas del fragmento en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 12 no es clara porque menciona *“opcionalmente en donde, la célula huésped es una célula procariota o una célula eucariota”* pero la expresión *“opcionalmente”* precediendo una característica del método la hace opcional, en este caso las características de la célula para producir el fragmento no son opcionales. Se sugiere eliminar la expresión *“opcionalmente”*.

La reivindicación 14 carece de sustento porque menciona *“Un kit que comprende el scFv”* pero no se evidencia en la descripción un kit que comprenda el scFv. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 15 no es clara porque menciona *“Una molécula multiespecífica que comprende el scFv”* pero no menciona las características técnicas esenciales de la molécula multiespecífica como es el caso de las SEQ ID NO:.. Se sugiere mencionar las características técnicas esenciales de la molécula multiespecífica en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 16 no es clara y carece de sustento porque menciona *“La molécula multiespecífica de la reivindicación 15, caracterizada porque la molécula multiespecífica comprende: a) un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo; o b) una región constante de Ig o un fragmento de la región constante de Ig”* pero no menciona las características técnicas del anticuerpo o fragmento, ni las características y SEQ ID NOs: de la región constante de Ig. Además, una molécula multiespecífica que comprende cualquier anticuerpo o un fragmento de anticuerpo o que comprende cualquier región constante da lugar a un sinnúmero de moléculas que no son exploradas por el solicitante aún. Tampoco es claro que la molécula multiespecífica comprenda un anticuerpo, dado que de acuerdo con la descripción dicha molécula multiespecífica por sí misma es un anticuerpo. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar todas las características técnicas esenciales de la molécula multiespecífica con las SEQ ID NO: de la región constante en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 17 no es clara porque menciona *“caracterizada porque el scFv: a) se conjuga con el N-terminal de la región constante de Ig o con el N-terminal del fragmento de la región constante de Ig; o b) se conjuga con el C-terminal de la región constante de Ig o con el N-terminal del fragmento de la región constante de Ig”* pero básicamente los numerales a) y b) reclaman exactamente lo mismo, se sugiere dejar uno de los dos numerales. Además, no es clara porque menciona *“o con el N-terminal del fragmento de la región constante de Ig”* pero no es claro a que se refiere la expresión *“el N-terminal del fragmento de la región constante de Ig”* dado que no está definido por sus características técnicas esenciales como su SEQ ID NO: y podría tratarse de cualquier fragmento en el N-terminal, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar las características de la región constante y su SEQ ID NO: en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 16 a 18 no son claras y carecen de sustento porque mencionan *“el fragmento de la región”* pero este no está definido por sus características técnicas esenciales y podría referirse la expresión a cualquier fragmento de cualquier longitud y secuencia lo que daría lugar a un sinnúmero de moléculas multiespecíficas que no son explorados por el solicitante aún. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 18 no es clara porque menciona *“comprende al menos una mutación que da como resultado la unión reducida de la molécula multiespecífica al FcγR”* pero

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

esta frase se refiere únicamente a un resultado a alcanzar y por tanto no define la molécula multiespecífica, se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las características técnicas esenciales de la molécula multiespecífica en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, no es clara y carece de sustento porque menciona *“la al menos una mutación que da como resultado la unión reducida de la molécula multiespecífica a FcyR se selecciona del grupo que consiste en F234A/L235A, L234A/L235A, L234A/L235A/D265S, V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S, F234A/L235A, S228P/F234A/L235A, N297A, V234A/G237A, K214T/E233P/L234V/L235A/G236-deleccionada/A327G/P331A/D365E/L358M, H268Q/V309L/A330S/P331S, S267E/L328F, L234F/L235E/D265A, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S y S228P/F234A/L235A/G236-deleccionada/G237A/P238S, en donde la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU”* pero la expresión al menos una daría lugar a moléculas multiespecíficas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar la expresión *“al menos una”* y reclamar únicamente las moléculas multiespecíficas que encuentran sustento en la descripción. Además, la reivindicación 18 no es clara y carece de sustento porque menciona *“comprende al menos una mutación”* pero una molécula multiespecífica con cualquier mutación da lugar a moléculas que no son exploradas por el solicitante aún, se sugiere reclamar únicamente las moléculas multiespecíficas que encuentran sustento en la descripción. Adicionalmente, la expresión *“opcionalmente”* precediendo una característica de la molécula multiespecífica la hace opcional, sin embargo, las mutaciones que comprende la molécula son esenciales y, por tanto, no deberían ser opcionales. Se sugiere eliminar la expresión *“opcionalmente”* y mencionar con claridad las mutaciones que comprende la molécula en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 20 carece de sustento porque menciona *“caracterizada porque: a) la molécula multiespecífica es biespecífica; b) la molécula multiespecífica es triespecífica; o c) la molécula multiespecífica es tetraespecífica”* pero no se evidencia en la descripción moléculas tri o tetraespecíficas dado que solo hay moléculas biespecíficas. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas y mencionar únicamente la molécula que encuentre sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 22 a 24 no son claras porque mencionan *“Una molécula heteróloga que comprende el scFv”* pero no es claro a que hace alusión dicha expresión puesto que en ninguna de las reivindicaciones se especifica las características técnicas esenciales de dicha molécula, así mismo, de acuerdo con la descripción una molécula heteróloga es una molécula multiespecífica. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes e incluir las características técnicas esenciales de la molécula reclamada en las reivindicaciones en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 23 no es clara y carece de sustento porque menciona *“caracterizada porque el scFv se conjuga con una segunda proteína, un polinucleótido, un agente terapéutico, un agente citotóxico o una etiqueta detectable; opcionalmente en donde, la segunda proteína es: a) un anticuerpo o un fragmento de este; b) un supercántigo alternativo; o c) un receptor de antígeno quimérico (CAR) o un fragmento de este”* pero no se evidencia en la descripción que la molécula multiespecífica se conjuga con un polinucleótido, un agente terapéutico, un agente citotóxico, un anticuerpo o un CAR. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción. Tampoco es claro a que se refiere la expresión *“un supercántigo alternativo”*, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 24 carece de sustento porque menciona *“caracterizada porque la molécula heteróloga es: a) monoespecífica; b) multiespecífica; c) biespecífica; d)*

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

triespecífica; o e) tetraespecífica” pero no se evidencia en la descripción moléculas tri o tetraespecíficas dado que solo hay moléculas biespecíficas. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas y mencionar únicamente la molécula que encuentre sustento en la descripción.

La reivindicación 26 no es clara porque menciona *“Un proceso para preparar un scFv estabilizado, que comprende:”* pero no menciona las características técnicas esenciales de la región variable de cadena pesada, de la región cadena ligera, el enlazador y del enlace disulfuro que se proporcionan para preparar el scFv reclamado. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales de la de las regiones variable de cadena ligera y pesada, del enlazador y sus SEQ ID NO: respectivos, así como la posición del enlace disulfuro de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, la reivindicación 26 no es clara porque menciona *“modificar genéticamente la VH para que comprenda una VH Cys en una posición del residuo de marco de la VH expuesta en la superficie conservada estructuralmente”* pero no es claro a que se refiere con la expresión *“una VH Cys en una posición del residuo de marco de la VH expuesta en la superficie conservada estructuralmente”*, se sugiere mencionar cuál es la posición de aminoácido que se modifica genéticamente y cuál es la sustitución correspondiente de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 27 no es clara porque menciona *“se une a un antígeno con afinidad comparable en comparación con un scFv de control que carece de los enlaces disulfuro”* lo cual únicamente hace alusión a un resultado a alcanzar que no definen al fragmento reclamado puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 28 no es clara y carece de sustento porque menciona *“proporcionar un polinucleótido que codifica una VH, un L y una VL”* pero no menciona cuáles son las características técnicas esenciales de las VH y VL y sus SEQ ID NO:; además, cualquier VH o VL que comprendan una cisteína en la posición indicada darían lugar a fragmentos que no son explorados por el solicitante aún. Se sugiere mencionar las características técnicas esenciales de las VH y VL como las SEQ ID NOs: respectivas que deben proporcionarse en el método para preparar el fragmento de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, no es clara porque menciona *“la VH comprende Cys en H43 y la VL comprende Cys en un L100”* cuando debería ser *“la VH comprende Cys en H43 y la VL comprende Cys en L100”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 30 no es clara y carece de sustento porque menciona *“Un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) que comprende: a) una región variable de cadena pesada (VH), un medio para enlazar (L) y una región variable de cadena ligera (VL), caracterizado porque el scFv comprende:”* pero no menciona las características técnicas esenciales de las regiones variable de cadena liviana y pesada y el enlazador como sus SEQ ID NO:. Además, cualquier secuencia para la región variable de cadena ligera y pesada y del enlazador darían lugar a un sinnúmero de fragmentos que no son explorados por el solicitante aún. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben y comprender todas las características técnicas esenciales de la materia reivindicada, por tanto, se sugiere incluir todas las características esenciales del ScFv como es el caso de las SEQ ID NOs: de las regiones de variable de cadena pesada y ligera del enlazador. Adicionalmente, la reivindicación 30 no es clara porque menciona *“un medio para enlazar (L)”* cuando debería ser *“un enlazador (L)”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas. La reivindicación 30 tampoco es clara porque menciona dos enlaces disulfuros entre una cisteína del VH y una cisteína del VI pero no menciona las

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

posiciones exactas de dichos puentes disulfuros siendo esta una característica técnica esencial del fragmento, se sugiere mencionar cuál es la posición de las cisteínas en VH y VL para formar los puentes disulfuro de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 30 a 33 no son claras porque mencionan *“un medio para la unión al antígeno, un enlazador (L)”* pero no es claro a que se refiere la expresión *“un medio para la unión al antígeno”*, se sugiere eliminar la alusión a *“un medio”* porque no es considerado una característica técnica de la molécula heteróloga, la molécula multiespecífica o el fragmento variable.

La reivindicación 31 no es clara y carece de sustento porque menciona *“Una molécula multiespecífica que comprende: a) un fragmento variable de cadena única (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH), un medio para enlazar (L) y una región variable de cadena ligera (VL), caracterizada porque el scFv comprende (...)”* pero no menciona las características técnicas esenciales de las regiones variable de cadena liviana y pesada y el enlazador como sus SEQ ID NO:. Además, cualquier secuencia para la región variable de cadena ligera y pesada y del enlazador darían lugar a un sinnúmero de fragmentos y moléculas multiespecíficas que no son explorados por el solicitante aún. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben comprender todas las características técnicas esenciales de la materia reivindicada, por tanto, se sugiere incluir todas las características esenciales del ScFv de la molécula multiespecífica como es el caso de las SEQ ID NOs: de las regiones de variable de cadena pesada y ligera del enlazador. Adicionalmente, la reivindicación 31 no es clara porque menciona *“un medio para enlazar (L)”* cuando debería ser *“un enlazador (L)”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas. La reivindicación 30 tampoco es clara porque menciona dos enlaces disulfuros entre una cisteína del VH y una cisteína del VI pero no menciona las posiciones exactas de dichos puentes disulfuros siendo esta una característica técnica esencial del fragmento, se sugiere mencionar cuál es la posición de las cisteínas en VH y VL para formar los puentes disulfuro de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 31 y 32 no son concisas porque reclaman la misma materia, se sugiere eliminar una de las dos reivindicaciones y en la que se mantenga incluir todas las características técnicas esenciales de la proteína incluyendo las SEQ ID NO: de las regiones variables de cadena pesada y ligera y del enlazador, así como las posiciones de las cisteínas que forman los puentes disulfuros entre VH y VL de acuerdo con lo lo divulgado en el capítulo descriptivo.

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.

De la descripción se desprende que las características SEQ ID NO: de las regiones de cadena variable y ligera y el enlazador, así como las posiciones de las cisteínas que forman los puentes disulfuros, son esenciales para la invención, puesto que forman parte de la solución al problema a resolver, pero estas características no se mencionan en las reivindicaciones. Se sugiere incluir estas características esenciales en las reivindicaciones.

El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

El capítulo reivindicatorio presenta una excesiva complejidad, toda vez que reclama un fragmento ScFv que tiene muchas permutaciones de modificaciones en VH y VL de manera generalizada y de manera general indica la presencia de unas cisteínas que forman puentes disulfuros entre VH y VL pero no especifica las características técnicas esenciales de dicho fragmento y cada uno de sus elementos, así mismo, reclama proteínas multiespecíficas y heterólogas que comprenden el fragmento, lo cual dificulta determinar el alcance de la invención que se busca proteger.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque menciona “la VH Cys” y “la VL Cys” cuando debería ser “la Cys de la VH” y “la Cys de la VL”, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas. Además, menciona “la L Cys” pero no es claro a que se refiere dicha expresión puesto que podría tratarse de una cisteína del enlazador, pero no se especifica cuál cisteína y con cuál de las VH o VL se enlaza, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

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

6.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no es clara y carece de suficiencia porque menciona “un scFv aislado que comprende una VH, un L y una VL, en donde la VH comprende una VH Cys en una posición del residuo de marco de la VH expuesta en la superficie conservada estructuralmente y el L comprende una primera L Cys; la VL comprende una VL Cys en una posición del residuo de marco de la VL expuesta en la superficie conservada estructuralmente y la L comprende una segunda L Cys; o la VH comprende la VH Cys en una posición del residuo de marco de la VH expuesta en la superficie conservada estructuralmente, la VL comprende la VL Cys en una posición del residuo de marco de la VL expuesta en la superficie conservada estructuralmente y el L comprende la primera L Cys y la segunda L Cys, en donde la VH Cys y la primera L Cys son capaces de formar un enlace disulfuro y la VL Cys y la segunda L Cys son capaces de formar un enlace disulfuro” pero cualquier VH y VL o cualquier enlazador dan lugar a un sinnúmero de fragmentos ScFv que no son explorados por el solicitante, además, los efectos no pueden extrapolarse a cualquier fragmentos scFv y una persona normalmente versada en la materia tendría una carga excesiva de ensayo y error para llegar al fragmento scFv de la solicitud. Adicionalmente, las expresiones “expuesta en la superficie conservada estructuralmente” y “derivada de una región bisagra” darían lugar a un sinnúmero de fragmentos scFv puesto que en el primer caso no queda clara cuál es la el residuo que estaría expuesto en la superficie conservada ni cual es la superficie conservada porque no se evidencia a lo largo del capítulo descriptivo, y en la segunda expresión los derivados generados pueden ser un sinnúmero de posibilidades que aún no son exploradas por el solicitante por tanto, una persona normalmente versada en la materia tendría una carga excesiva de ensayo y error para reproducir la invención.

La descripción no es clara y carece de suficiencia porque menciona “En algunas modalidades, la al menos una mutación que resulta en la unión reducida de la molécula multiespecífica a FcyR se selecciona del grupo que consiste en F234A/L235A,

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

L234A/L235A, L234A/L235A/D265S, V234A/G237A/
P238S/H268A/V309L/A330S/P331S, F234A/L235A, S228P/F234A/ L235A, N297A,
V234A/G237A, K214T/E233P/ L234V/L235A/G236
suprimida/A327G/P331A/D365E/L358M, H268Q/V309L/A330S/P331S, S267E/L328F,
L234F/L235E/D265A, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S,
S228P/F234A/L235A/G237A/P238S y S228P/F234A/L235A/G236-
suprimida/G237A/P238S, en donde la numeración de residuos está de acuerdo con el
índice EU” pero no se evidencia que la molécula multiespecífica comprenda más de una
combinación de modificaciones de las mencionadas, por tanto, que comprenda más de
un grupo de mutaciones de los mencionados daría lugar a moléculas multiespecíficas
que no son exploradas por el solicitante aún, además, no es posible extrapolar los efectos
reclamados a cualquier molécula multiespecífica. Por tanto, una persona normalmente
versada en la materia tendría una carga excesiva de ensayo y error para llegar a la
molécula multiespecífica de la solicitud.

En la tabla 3, el nombre de la fila “Residuo de aminoácido en posición de diversidad” no
es claro.

En el capítulo descriptivo se menciona “un medio para conectar (L)” cuando debería ser
“enlazador”. Y menciona “un medio para la unión al antígeno” lo cual podría ser un error
de traducción y referirse a “dominio de unión a antígeno”. También menciona “medio para
codificar”, “medio para replicar”, “medio para estabilizar” y “medio para aumentar
termoestabilidad”, pero, no es claro en dicho contexto que significa la palabra “medio”
puesto que no parece referirse a de medios de cultivo. Por esta razón la descripción
carece de claridad.

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.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de agosto de 2019, 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:

Íte m	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Weatherill, E. E., et al. Protein engineering, design & selection.	“Towards a universal disulphide stabilised single chain Fv format: importance of interchain disulphide bond location and vL-vH orientation”	14 de mayo de 2012
D2	WO2013175678A1	“Variant protein capable of binding specifically and rapidly to human cardiac troponin I”	28 de noviembre de 2012
D3	Orcutt, K. et al. Protein engineering, design & selection	“A modular IgG-scFv bispecific antibody topology”	17 de diciembre de 2009



Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

D1¹ divulga un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) el cual ha sido modificado con enlaces disulfuro para la unión entre la cadena variable y ligera mediante la mutación con cisteínas con el fin de aumentar la estabilidad (Abstract).

D2² divulga una proteína de unión que comprende un primer fragmento de anticuerpo scFv variante, un segundo scFv variante fragmento de anticuerpo y un enlazador. Donde el enlazador está provisto de moléculas de cisteína en el N-terminal y el C-terminal y está dispuesto entre el C-terminal de la primera región variable de cadena pesada y el C-terminal de la segunda región variable de cadena pesada (Abstract, Fig. 2).

D3³ divulga una proteína biespecífica en la que se fusiona un scFv estabilizado con disulfuro al extremo C de la cadena ligera de una IgG para crear un IgG-scFv (Abstract).

8. 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.

8.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2022/0005679 del 29 de abril de 2022) refiere a: “Un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) que comprende:	Un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) que comprende: (todo el documento).	Una proteína de unión que comprende (Abstract, Reiv. 1).
a) una región variable de cadena pesada (VH), un enlazador (L) y una región variable de cadena ligera (VL), caracterizado porque el scFv comprende:	El scFv se componen de vH y vL, donde el extremo C de un primer dominio de región variable está conectado al extremo N del segundo mediante un conector peptídico flexible (Pág. 321, sección – introducción; Pág. 323, sección - Comparison of five alternative disulphide bond location variants in scFv1: expresión).	Un primer fragmento de anticuerpo scFv variante, un segundo scFv variante fragmento de anticuerpo y un enlazador. Donde el enlazador está provisto de moléculas de cisteína en el N-terminal y el C-terminal y está dispuesto entre el C-terminal de la primera región variable de cadena pesada y el C-terminal de la segunda región variable de cadena pesada. Donde el conector se une al C-terminal de la primera región variable de la cadena pesada mediante un enlace disulfuro y se une al C-
(i) un primer enlace disulfuro entre una VH cisteína (Cys) y una primera L Cys;	El scFv comprende un primer enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción (Abstract, Pág. 323, sección - Comparison of five alternative disulphide	

¹Weatherill, E. E., et al. (2012). Towards a universal disulphide stabilised single chain Fv format: importance of interchain disulphide bond location and vL-vH orientation. Protein engineering, design & selection: PEDS, 25(7), 321–329. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586154/>
²<https://patents.google.com/patent/WO2013175678A1/en>
³ Orcutt, K. et al. (2010). A modular IgG-scFv bispecific antibody topology. Protein engineering, design & selection : PEDS, 23(4), 221–228. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019028/>



Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

	bond location variants in scFv1: expresión).	terminal de la segunda región variable de cadena pesada mediante un enlace disulfuro (Abstract, Reiv. 1, Fig. 2).
(ii) un segundo enlace disulfuro entre una VL Cys y una segunda L Cys; o	Un segundo enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción (Abstract, Pág. 323, sección - Comparison of five alternative disulphide bond location variants in scFv1: expresión).	
(iii) el primer enlace disulfuro entre la VH Cys y la primera L Cys y el segundo enlace disulfuro entre la VL Cys y la segunda L Cys; o	El scFv comprende un primer enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción y un segundo enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción (Abstract, Pág. 323, sección - Comparison of five alternative disulphide bond location variants in scFv1: expresión).	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) el cual ha sido modificado con enlaces disulfuro para la unión entre la cadena variable y ligera mediante la mutación con cisteínas con el fin de aumentar la estabilidad (Abstract). De esta forma, D1 menciona que los scFv se componen de vH y vL, donde el extremo C de un primer dominio de región variable está conectado al extremo N del segundo mediante un conector peptídico flexible, y se han descrito tanto en orientación vL – vH (LH) como en vH – vL (HL), donde el enlazador que une VH y VL tiene una longitud entre 12 y 15 aminoácidos, donde son ampliamente usados el enlazador de 15 aminoácidos (GGGGS)₃ y el de 20 aminoácidos (GGGGS)₄ y los cuales han mostrado minimización de la oligomerización (Pág. 321, sección – Introduction). El scFv humanizado divulgado en D1 fue diseñado usando el enlazador de 20-aminoácidos, donde dicho scFv comprende un primer enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL y un segundo enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción (Abstract, Pág. 323, sección - Comparison of five alternative disulphide bond location variants in scFv1: expresión). La cisteína de VH es seleccionada del grupo que consiste en VH44, vH100b, vH100, vH105 o vH 101 y la cisteína de VL es seleccionada del grupo que consiste en vL100, vL 49, vL50, vL43 y vL46 respectivamente, y diseñado en ambas orientaciones (VL-VH y VH-VL) (Pág. 322, secciones, - Introduction, Plasmid construction y Disulphide stabilisation of scFv HL and LH, Tablas I y II). Particularmente, las parejas de cisteína que forman el puente disulfuro en el scFv son seleccionadas del grupo que consiste en VH44-VL100, VH105-VI43, VH100b-VI49, VH100-VL50 y Vh101-VI46 de acuerdo con la numeración de Kabat (Tabla I).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el fragmento scFv divulgado en D1, consiste en que el primer enlace disulfuro es entre una VH cisteína (Cys) y una primera L Cys; y el segundo enlace disulfuro entre una VL Cys y una segunda L Cys.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un primer enlace disulfuro entre una VH cisteína (Cys) expuesta en la superficie conservada estructuralmente y una primera L Cys; y un segundo enlace disulfuro entre una VL Cys expuesta en la superficie conservada estructuralmente y una segunda L Cys proporcione un fragmento scFv con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, un scFv diseñado con enlaces disulfuro intercatenarios en la interfaz VH-VL en ambas orientaciones y donde dichos enlaces disulfuros mejoran las propiedades del scFv como es el caso de vH44-vL100 como y vH105-vL43, sin comprometer significativamente la



Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

afinidad del antígeno. Además, vH44 – vL100 ds – scFv muestra una mayor Tm y los resultados de estabilidad, termoestabilidad y afinidad lo sugieren para fragmentos scFv humanos/humanizados, ya había sido previsto en dicho documento (Abstract, Pág. 322, secciones, - Introduction, Plasmid construction y Disulphide stabilisation of scFv HL and LH; Págs. 326 a 328, sección - Selection of a preferred disulphide location and testing of broad applicability for scFv, Tablas I y II). Además, no es posible atribuir efecto técnico a cualquier scFv como el reivindicado sin establecer las características técnicas estructurales SEQ ID NO, posición de la cisteína y tipo de orientación de la estructura completa de acuerdo con el capítulo descriptivo evidencie un efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el fragmento scFv conocido en D1 con el fin de proporcionar otro scFv alternativo?

Sin embargo, el incluir cisteínas en el N-terminal y C-terminal de un enlazador con el fin de formar puentes disulfuros entre el enlazador y la VH y VL de un scFv ya está divulgado en D2 que se refiere a una proteína de unión que comprende un primer fragmento de anticuerpo scFv variante, un segundo scFv variante fragmento de anticuerpo y un enlazador. Donde el enlazador está provisto de moléculas de cisteína en el N-terminal y el C-terminal y está dispuesto entre el C-terminal de la primera región variable de cadena pesada y el C-terminal de la segunda región variable de cadena pesada. Donde el conector se une al C-terminal de la primera región variable de la cadena pesada mediante un enlace disulfuro y se une al C-terminal de la segunda región variable de cadena pesada mediante un enlace disulfuro (Abstract, Fig. 2). D2 divulga que la proteína es una proteína variante que se une específicamente a la troponina I derivada del músculo cardíaco humano, que comprende: un primer fragmento de anticuerpo scFv mutante, un segundo fragmento de anticuerpo scFv mutante, y enlazador, en el que el enlazador comprende moléculas de cisteína en su extremo N y C-terminal, el enlazador conector se proporciona entre el extremo C de la primera región variable de cadena pesada y el extremo C de la segunda región variable de cadena pesada; el enlazador está unido al extremo C de la primera región variable de la cadena pesada mediante un enlace disulfuro, y el enlazador está unido al extremo C de la segunda región variable de la cadena pesada mediante un enlace disulfuro, de tal forma que un scFv esta fusionado a otro scFv (Reiv. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir cisteínas en el N-terminal y C-terminal de un enlazador de un scFv como lo sugiere el D2 en el fragmento scFv de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga un ácido nucleico que codifica el fragmento scFv, un vector que comprende dicho ácido nucleico, una célula hospedera que comprende el vector que corresponden a células HEK293F de mamífero, además de un método para la obtención y producción del fragmento scFv que comprende proporcionar el ácido nucleico que codifica para el VH, VL y el enlazador en un vector, el cual es transfectado en células HEK293F, las cuales se hacen crecer en medio de cultivo y posteriormente se recupera el fragmento a partir del sobrenadante (Pág. 322, secciones - Plasmid construction, Disulphide stabilisation of scFv HL and LH y Transient transfection).

Las reivindicaciones 2 a 4, 6 a 12, 14 y 26, 27 y 30 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al fragmento scFv de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

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 15(Radicado NC2022/0005679 del 29 de abril de 2022) refiere a: “Una molécula multiespecífica que comprende el scFv de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D2
Una molécula multiespecífica que comprende	Una proteína biespecífica que comprende (Todo el documento).	Una proteína de unión que comprende (Abstract, Reiv. 1).
Un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) que comprende:	Un fragmento variable de cadena única aislada (scFv) que comprende (Pág. 222, sección - Specific constructs; Fig. 1).	Un primer fragmento de anticuerpo scFv variante, un segundo scFv variante fragmento de anticuerpo y un enlazador. Donde el enlazador está provisto de moléculas de cisteína en el N-terminal y el C-terminal y está dispuesto entre el C-terminal de la primera región variable de cadena pesada y el C-terminal de la segunda región variable de cadena pesada. Donde el conector se une al C-terminal de la primera región variable de la cadena pesada mediante un enlace disulfuro y se une al C-terminal de la segunda región variable de cadena pesada mediante un enlace disulfuro (Abstract, Reiv. 1, Fig. 2).
a) una región variable de cadena pesada (VH), un enlazador (L) y una región variable de cadena ligera (VL), caracterizado porque el scFv comprende:	una región variable de cadena pesada (VH), un enlazador (L) y una región variable de cadena ligera (VL), caracterizado porque el scFv comprende (Pág. 222, sección - Specific constructs; Fig. 1).	
(i) un primer enlace disulfuro entre una VH cisteína (Cys) y una primera L Cys;	El scFv comprende un primer enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción (Abstract, Pág. 323, sección - Comparison of five alternative disulphide bond location variants in scFv1: expresión).	
(ii) un segundo enlace disulfuro entre una VL Cys y una segunda L Cys; o	Un segundo enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción (Abstract, Pág. 323, sección - Comparison of five alternative disulphide bond location variants in scFv1: expresión).	
(iii) el primer enlace disulfuro entre la VH Cys y la primera L Cys y el segundo enlace disulfuro entre la VL Cys y la segunda L Cys; o	El scFv comprende un primer enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción y un segundo enlace disulfuro entre una cisteína del VH y VL en la interfaz de interacción (Abstract, Pág. 323, sección - Comparison of five alternative disulphide bond location variants in scFv1: expresión).	

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15, ya que divulga una proteína biespecífica en la que se fusiona un scFv estabilizado con disulfuro al extremo C de la cadena ligera de una IgG para crear un IgG-scFv, el cual tras la expresión en células de mamíferos y purificación mediante cromatografía de proteína A de un solo paso conserva las afinidades parentales de cada unión de dominio, exhibe estabilidad similar a IgG y demuestra direccionamiento de tumores similares al IgG *in vivo* y en sangre. Los resultados demuestran que la cadena ligera de una IgG puede ser ampliada con un scFv sin afectar la función de IgG y estabilidad (Pág. 221, sección - General construction of bsAbs; págs. 222, sección - Specific constructs; Págs. 223 y 224, secciones - Plasmid design and expression in HEK293 cells, Interchain disulfide bond formation y Simultaneous binding to tumor surface antigen and soluble hapten: Figs. 1 a 6). Donde el scFv se encuentra estabilizado y, además, el extremo C de la cadena ligera de IgG se extendió con un péptido de 18



Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

aminoácidos ((G4S)2LPETGGSG), para formar una construcción que se estabilizó con un puente disulfuro introduciendo dos pares diferentes de residuos de cisteína, en VL G100C y en VH G44C (ds1) y en VL V43C y en VH Q105C (ds2) (Pág. 222, sección - Specific constructs).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 15 y la molécula multiespecífica divulgada en D3, consiste en que el scFv comprende un primer enlace disulfuro que es entre una VH cisteína (Cys) y una primera L Cys; y un segundo enlace disulfuro que es entre una VL Cys y una segunda L Cys.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un primer enlace disulfuro entre una VH cisteína (Cys) expuesta en la superficie conservada estructuralmente y una primera L Cys; y el segundo enlace disulfuro entre una VL Cys expuesta en la superficie conservada estructuralmente y una segunda L Cys en un fragmento scFv proporcione una molécula multiespecífica con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D3, puesto que una molécula biespecífica que comprende un fragmento scFv el cual esta estabilizado con un puente disulfuro, y que está fusionado al extremo C de la cadena ligera de IgG la cual es extendida con un péptido de 18 aminoácidos ((G4S)2LPETGGSG), para formar una construcción que se estabiliza con un puente disulfuro introduciendo dos pares diferentes de residuos de cisteína, en VL G100C y en VH G44C (ds1) y en VL V43C y en VH Q105C (ds2) y la cual permite conservar las afinidades parentales de cada unión de dominio, exhibe estabilidad similar a IgG y demuestra direccionamiento de tumores similares al IgG *in vivo* y en sangre ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 221, sección - General construction of bsAbs; pág. 222, sección - Specific constructs; Págs. 223 y 224, secciones - Plasmid design and expression in HEK293 cells, Interchain disulfide bond formation y Simultaneous binding to tumor surface antigen and soluble hapten: Figs. 1 a 6). Además, no está probado el efecto de un scFv cualquier puente disulfuro entre la cisteína de VH o la VL con una cisteína del enlazador.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el fragmento scFv conocido en D1 con el fin de proporcionar otro scFv alternativo?

Sin embargo, el incluir un en cisteínas en el N-terminal y C-terminal de un enlazador con el fin de formar puentes disulfuros entre el enlazador y la VH y VL de un scFv ya está divulgado en D2 que se refiere a una proteína de unión que comprende un primer fragmento de anticuerpo scFv variante, un segundo scFv variante fragmento de anticuerpo y un enlazador. Donde el enlazador está provisto de moléculas de cisteína en el N-terminal y el C-terminal y está dispuesto entre el C-terminal de la primera región variable de cadena pesada y el C-terminal de la segunda región variable de cadena pesada. Donde el conector se une al C-terminal de la primera región variable de la cadena pesada mediante un enlace disulfuro y se une al C-terminal de la segunda región variable de cadena pesada mediante un enlace disulfuro (Abstract, Fig. 2). D2 divulga que la proteína es una proteína variante que se une específicamente a la troponina I derivada del músculo cardíaco humano, que comprende: un primer fragmento de anticuerpo scFv mutante, un segundo fragmento de anticuerpo scFv mutante, y enlazador, en el que el enlazador comprende moléculas de cisteína en su extremo N y C-terminal, el enlazador conector se proporciona entre el extremo C de la primera región variable de cadena pesada y el extremo C de la segunda región variable de cadena pesada; el enlazador está unido al extremo C de la primera región variable de la cadena pesada mediante un enlace disulfuro, y el enlazador está unido al extremo C de la segunda región variable de la cadena pesada mediante un enlace disulfuro, de tal forma que un scFv esta fusionado a otro scFv (Reiv. 1).

Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir cisteínas en el N-terminal y C-terminal de un enlazador de un scFv como lo sugiere el D2 en el fragmento scFv de la molécula biespecífica de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D3 divulga un ácido nucleico que codifica la molécula que comprende el fragmento scFv, un vector que comprende dicho ácido nucleico, una célula hospedera que comprende el vector que corresponden a células de mamífero, además una composición que comprende la molécula biespecífica (221 y 222, secciones - General construction of bsAbs y Specific constructs, Pág. 223, sección - In vivo blood clearance and tumor uptake).

Además, está ampliamente divulgado en la literatura que la estabilidad de los módulos scFv individuales es una preocupación general debido al hecho de que las interacciones moleculares ocurren sólo en la interfaz entre la interfaz VH-VL sin enlace covalente. La mejora de la estabilidad de scFv en tándem se logra introduciendo un enlace disulfuro interdominio entre el dominio VH y VL (por ejemplo, cambiando los residuos 44 en VH y 100 en VL a cisteínas) generando scFv estabilizado con enlace disulfuro (dsFv, dsscFv), lo cual también se aplica a anticuerpos triples, estabilizando una, dos o todas las unidades scFv mediante enlaces disulfuro⁴. Así mismo, esta reportado que la ingeniería de anticuerpos se ha usado para mejorar la función efectora y el tiempo de vida media donde se ha sugerido diferentes residuos de aminoácidos con el papel estructural en diferentes interacciones es el caso de IgG1: L234A/L235A; IgG4:F234A/L235A⁵.

Las reivindicaciones dependientes 16 a 25, 31 y 32 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula biespecífica de la reivindicación 15, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Weatherill, E. E., <i>et al. Protein engineering, design & selection.</i>	1 a 4, 6 a 12, 14 y 26, 27 y 30	Nivel inventivo
D2	WO2013175678A1	1 4, 6 a 12, 14 a 27 y 30 a 32	Nivel inventivo
D3	Orcutt, K. <i>et al. Protein engineering, design & selection</i>	15 a 25, 31 y 32	Nivel inventivo

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

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,

⁴Brinkmann, U., & Kontermann, R. E. (2017). The making of bispecific antibodies. *mAbs*, 9(2), 182–212. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297537/>
⁵Wang, X., *et al.* (2018). IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions. *Protein & cell*, 9(1), 63–73. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777978/>



Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

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° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0001222		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/046303		14 de agosto de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
25/08/2019				X					
Solicitante									
JANSSEN BIOTECH, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	33 a 38	Art. 15	13	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 32					
Palabras clave utilizadas				scFv fragment, stabilization, cysteine, sulfide bond, VH-L-VH, linker, VH cysteine, VL cysteine, linker cysteine, modification, half life increase, multispecific molecule, heterologous molecule, H3, H5, H40, H43, H46, H105, L3, L5, L39, L42, L45, L100, L102, CPC, CGC, CSC, CPPC, (X)mC(X)yC(X)n, farmaceutical composition, SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6 y 7.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/18, C07K 16/46, C07K 16/30, C07K 16/10					
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	NC2018/0009112	29/08/2018	-	-			A		
ISA/ EPO	WO2013175678A1	28/11/2013	1 a 4, 6 a 12, 14 a 27 y 30 a 32	Abstract, Reiv. 1, Fig. 1			Y		
	WO2012025530A1	01/03/2012	-	-			A		
	WO2010006454A2	21/01/2010	-	-			A		
	Reiter, Y., et al.	01/10/1996	-	-			A		
ISA/ EPO/ PUBMED	Kim, D. Y., et al.	01/10/2012	-	-			A		
ISA/ EPO/ SCIENCE DIRECT	Monsellier, E., & Bedouelle, H.	22/09/2006	-	-			A		
PATBASE	US2018142039AA	24/05/2018	-	-			A		
	WO17218698A1	21/12/2017	-	-			A		
	US2016130326AA	12/05/2016	-	-			A		
	US2016289335AA	06/10/2016	-	-			A		
	WO17118761A1	13/07/2017	-	-			A		
	US2015307628AA	29/10/2015	-	-			A		
	US2011111406AA	12/05/2011	-	-			A		
	US2013171095AA	04/07/2013	-	-			A		
PUBMED	US2013131319AA	23/05/2013	-	-			A		
	Tam, S. H., et al.	09/2017	-	-			A		



Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

	Weatherill, E. E., <i>et al.</i>	14/05/2012	1 a 4, 6 a 12, 14 y 26, 27 y 30	Abstract, Pág. 322, secciones, - Introduction, Plasmid construction y Disulphide stabilisation of scFv HL and LH, Págs. 326 a 328, sección - Selection of a preferred disulphide location and testing of broad applicability for scFv, Tablas I y II	Y
GOOGLE	Brinkmann, U., & Kontermann, R. E.	02/2017	-	-	A
	Egan, T. J., <i>et al.</i>	01/2017	-	-	A
	Schmiedl, A., <i>et al.</i>	10/2000	-	-	A
	Orcutt, K. <i>et al.</i>	17/12/2009	15 a 25, 31 y 32	Abstract, Pág. 221, sección - General construction of bsAbs; pág. 222, sección - Specific constructs; Págs. 223 y 224, secciones - Plasmid design and expression in HEK293 cells, Interchain disulfide bond formation y Simultaneous binding to tumor surface antigen and soluble hapten: Figs. 1 a 6.	Y
	Cai, K., <i>et al.</i>	04/2008	-	-	A
	Huang, Y. J., <i>et al.</i>	12/03/2010	-	-	A
	Liu, H., & May, K.	01/01/2012	-	-	A
	Dumet, C., <i>et al.</i>	11/2019	-	-	A
	Zhao, J. X., <i>et al.</i>	23/12/2010	-	-	A
GOOGLE PATENTS	WO2018031258A1	15/02/2018	-	-	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.		Wang, X., <i>et al.</i> (2018). IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions. <i>Protein & cell</i> , 9(1), 63–73.			
		Weatherill, E. E., <i>et al.</i> (2012). Towards a universal disulphide stabilised single chain Fv format: importance of interchain disulphide bond location and vL-vH orientation. <i>Protein engineering, design & selection: PEDS</i> , 25(7), 321–329.			
		Orcutt, K. <i>et al.</i> (2010). A modular IgG-scFv bispecific antibody topology. <i>Protein engineering, design & selection: PEDS</i> , 23(4), 221–228.			
		Brinkmann, U., & Kontermann, R. E. (2017). The making of bispecific antibodies. <i>mAbs</i> , 9(2), 182–212.			
		Egan, T. J., <i>et al.</i> (2017). Novel multispecific heterodimeric antibody format allowing modular assembly of variable domain fragments. <i>mAbs</i> , 9(1), 68–84.			
		Schmiedl, A., <i>et al.</i> (2000). Expression of a bispecific dsFv-dsFv' antibody fragment in <i>Escherichia coli</i> . <i>Protein engineering</i> , 13(10), 725–734.			
		Liu, H., & May, K. (2012). Disulfide bond structures of IgG molecules: structural variations, chemical modifications and possible impacts to stability and biological function. <i>mAbs</i> , 4(1), 17–23.			
		Cai, K., <i>et al.</i> (2008). Novel human 3-domain disulfide-stabilized antibody fragment against glycoprotein of rabies virus. <i>Microbes and infection</i> , 10(5), 548–555.			
		Kim, D. Y., <i>et al.</i> (2012). Disulfide linkage engineering for improving biophysical properties of human VH domains. <i>Protein engineering, design & selection: PEDS</i> , 25(10), 581–589.			
		Monsellier, E., & Bedouelle, H. (2006). Improving the stability of an antibody variable fragment by a combination of knowledge-based approaches: validation and mechanisms. <i>Journal of molecular biology</i> , 362(3), 580–593.			
		Reiter, Y., <i>et al.</i> (1996). Engineering antibody Fv fragments for cancer detection and therapy: disulfide-stabilized Fv fragments. <i>Nature biotechnology</i> , 14(10), 1239–1245.			
		Tam, S. H., <i>et al.</i> (2017). Functional, Biophysical, and Structural Characterization of Human IgG1 and IgG4 Fc Variants with Ablated Immune Functionality. <i>Antibodies (Basel, Switzerland)</i> , 6(3), 12.			
		Dumet, C., <i>et al.</i> (2019). Insights into the IgG heavy chain engineering patent landscape as applied to IgG4 antibody development. <i>mAbs</i> , 11(8), 1341–1350.			
		Zhao, J. X., <i>et al.</i> (2010). Stabilization of the single-chain fragment variable by an interdomain disulfide bond and its effect on antibody affinity. <i>International journal of molecular sciences</i> , 12(1), 1–11.			
		Huang, Y. J., <i>et al.</i> (2010). Engineering anti-vascular endothelial growth factor single chain disulfide-stabilized antibody variable fragments (sc-dsFv) with phage-displayed sc-dsFv libraries. <i>The Journal of biological chemistry</i> , 285(11), 7880–7891.			
(²) Categorías de documentos citados					



Oficio N° 3135 de 21 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0001222

“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: (14/02/2024)	

