

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

Oficio N° **14481**

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

Señor(a)
JCR PHARMACEUTICALS CO. LTD.
patents@olartemoure.com

Asunto: **PATENTE DE INVENCION - PCT**

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional			
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/JP2016/068738		
Fecha de Presentación Internacional	24 de junio de 2016		

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2018/0000235	12 de enero de 2018
Reivindicaciones:	NC2018/0000235	12 de enero de 2018
	NC2018/0000235	20 de marzo de 2018
Prioridad(es):	País: JP, JAPÓN Número: 2015-144379 Fecha: 24 de junio de 2015	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones del capítulo reivindicatorio presentadas bajo el radicado N° NC2018/0000235 del 20 de marzo de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

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

Oficio N° **14481**

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 51 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2018/0000235 del 20 de marzo de 2018).

Título de la solicitud: “ANTICUERPO ANTI-RECEPTOR DE TRANSFERRINA HUMANA QUE PENETRA LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA” (Radicado N° NC2018/0000235 del 12 de enero de 2018).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener anticuerpos que sean capaces de penetrar la barrera hematoencefálica.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti-transferrina y proteínas de difusión que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 15/09, A61K 39/395, A61K 45/00, A61P 9/10, A61P 21/02, A61P 21/04, A61P 25/00, A61P 25/14, A61P 25/16, A61P 25/18, A61P 25/24, A61P 25/28, A61P 31/04, A61P 31/12, A61P 35/00, C07K 14/475, C07K 16/18, C07K 16/28, C07K 16/46, C07K 19/00, C12N 5/10, C12N 9/10, C12N 9/16, C12N 9/24, C12N 9/64, C12N 15/113, C12P 21/08.

5. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 D 486)

El uso de las reivindicaciones 49 a 51 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

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

Oficio N° 14481

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

Las reivindicaciones 3 a 5, 11 a 17 y 22 a 25 no son concisas, porque las referencias a modificaciones de los anticuerpos relacionadas como "donde la secuencia de aminoácidos de cada una de CDR1, CDR2 y CDR3, en la cadena ligera y la cadena pesada del mismo, tiene una homología no menor a 90% con la secuencia de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3", "en donde 1 a 5 (o 1 a 10, o 1 a 3) aminoácidos se sustituyen, eliminan o adicionan" se consideran generales y no todas las posibilidades que se encuentran cubiertas por estas referencias se encuentran comprendidas dentro del objeto de la solicitud ni han sido exploradas por el solicitante. Por tal razón se sugiere mencionar específicamente cuales son los aminoácidos y las respectivas posiciones de sustitución/adición o delección de aminoácidos que permitan cumplir con la condición de similitud.

Las reivindicaciones 6, 7, 9 y 10 no son claras, porque estas hacen referencia a que los péptidos de las SEQ ID N° 158 a 163, 174 a 179 son regiones variables de cadena ligera, así como refiere que las SEQ ID N° 166 a 172, 182 a 184 son regiones variables de cadena pesada. Sin embargo, dada la corta longitud de estas secuencias (en cantidad de aminoácidos) no son referentes de una región variable, dado que no hay contención de CDRs. Por tal razón, se sugiere revisar dichas secuencias y de acuerdo a si hay sustento o no en la Descripción, redefinirlas en caso de que sean CDRs, o eliminarlas en caso de que no correspondan.

Las reivindicaciones 18 y 19 no son claras, porque se refieren a la afinidad de los anticuerpos de la solicitud por la transferrina intracelular y extracelular, así como se refieren a las constantes de disociación de dichas uniones, lo cual corresponde a resultados a alcanzar y no definen los anticuerpos de la solicitud, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 27 a 38 y 48 no son concisas, porque se refieren a una proteína de fusión integrada por un anticuerpo de la solicitud y "una proteína diferente A", donde caracterizan dicha proteína por su sitio de unión al anticuerpo, más no por su estructura, lo cual incrementa la complejidad de la solicitud y en consecuencia no es posible determinar el alcance de la protección. Se sugiere definir la otra proteína que integra el constructo, de acuerdo a su estructura, que se encuentran debidamente sustentados.

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

Oficio N° 14481

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla, porque en primer lugar no se observa la obtención de los anticuerpos que se reclaman en la solicitud, sino que se obtienen anticuerpos que no corresponden a las secuencias que se reclaman. En segundo lugar, no hay referencia sobre la obtención de constructos ni proteínas de fusión que comprendan un anticuerpo de la solicitud y una segunda proteína. Se sugiere realizar las respectivas aclaraciones.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: El 24 de junio de 2015, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2015110791	Anti – transferrin receptor antibodies and methods of use	23/Abril/2015
D2	WO2013177062	Methods for improving safety of blood-brain barrier transport	28/Noviembre/2013
D3	US2012171120	Low affinity blood brain barrier receptor antibodies and uses thereof	5/Julio/2012

El documento D1¹ divulga anticuerpos que se unen al receptor de transferrina y métodos (Resumen).

El documento D2² divulga la formación de proteínas de fusión que comprenden un anticuerpo que se une a receptor de transferrina y un agente biológicamente activo (Pág. 6).

El documento D3³ divulga anticuerpos que se unen a transferrina, los cuales se acoplan a otros agentes biológicos para ser transportados a través de la barrera hematoencefálica (Pág. 1, párr. [0005]; fig. 2C, fig. 3A)

¹<https://patents.google.com/patent/US20150110791A1/en?q=US2015110791>

²<https://patents.google.com/patent/WO2013177062A2/en?q=WO2013177062>

³<https://patents.google.com/patent/US20120171120A1/en?q=US2012171120>

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

Oficio N° 14481

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 8 divulga *“Un anticuerpo anti-receptor de transferrina humana, en donde la región variable de cadena ligera del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos definidas como SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194 y SEQ ID NO: 195, y en donde la región variable de cadena pesada del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos definidas como SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208 y SEQ ID NO: 209.”* (Radicado N° NC2018/0000235 del 20 de marzo de 2018).

Solicitud	D1
Un anticuerpo anti-receptor de transferrina humana	Un anticuerpo anti-receptor de transferrina humana (Pág. 3, párr. [0017] – [0019]; pág. 6, párr. [0025])
La región variable de cadena ligera del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos definidas como SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194 y SEQ ID NO: 195	Comprende una región variable de cadena ligera de SEQ ID N° 105, SEQ ID N° 111, SEQ ID N° 117 y SEQ ID N° 123
La región variable de cadena pesada del anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos definidas como SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 208 y SEQ ID NO: 209	Comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de SEQ ID N° 108, SEQ ID N° 114, SEQ ID N° 120 y SEQ ID N° 126

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a los anticuerpos reclamados en la reivindicación 8, porque este documento divulga anticuerpos que se unen a transferrina humana, que facilita la entrada de otros compuestos activos acoplados a estos anticuerpos, por la barrera hematoencefálica (Pág. 1 – 3, párr. [0007] – [0019]).

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

Oficio N° 14481

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

La diferencia entre los anticuerpos definidos en la reivindicación 8 con respecto a los anticuerpos divulgados en el documento D1, consiste en que existen diferencias estructurales para las regiones variables de las cadenas pesada y ligera.

El efecto técnico asociado a esta diferencia, consiste en que los anticuerpos de la solicitud presentan un mejor índice de afinidad sobre transferrina, teniendo en cuenta los valores de KD sobre transferrina para los anticuerpos de la solicitud son mejores (Del orden de $10^{-11}M$ y $10^{-12}M$, de acuerdo con las tablas 7 y 8) con respecto a los anticuerpos divulgado en el documento D1 (Del orden de $10^{-8}M$ y $10^{-9}M$, de acuerdo con la tabla 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar los anticuerpos divulgados en el documento D1 para obtener anticuerpos con mejor afinidad sobre el receptor de transferrina.

Sin embargo, el mismo documento D1 refiere la obtención de anticuerpos que se unen a transferrina, con el fin de acoplar otros agentes activos para que atraviese la barrera hematoencefálica, donde se hace referencia a modificaciones para los anticuerpos, que conllevan a la mejora de la actividad de los mismos (Tabla 6)

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría los anticuerpos divulgados en el documento D1, realizando las modificaciones sugeridas en el mismo documento D1 con el fin de incrementar la actividad sobre transferrina, para obtener los anticuerpos que se proponen en la solicitud de manera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 8 de acuerdo con lo divulgado en el documento D1, carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 11 a 26 y 44 a 47 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los anticuerpos de la reivindicación 8, por lo cual se considera que estas reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 27 divulga *“Una proteína de fusión que comprende el anticuerpo anti-receptor de transferrina humana de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, y la secuencia de aminoácidos de una proteína diferente (A) enlazada a la cadena ligera del anticuerpo en el lado C terminal o el lado N terminal de la misma.”* (Radicado N° NC2018/0000235 del 20 de marzo de 2018).

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

Oficio N° 14481

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

Solicitud	D2	D1
Una proteína de fusión	Una proteína de fusión (Pág. 10, ln. 9 – 26)	Anticuerpos bifusionados (Pág. 28, párr. [0237] – [0241])
Comprende el anticuerpo anti-receptor de transferrina humana de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26	Comprende un anticuerpo que se une a transferrina	Un anticuerpo que se une a transferrina que comprende una región variable de cadena ligera de SEQ ID N° 105, SEQ ID N° 111, SEQ ID N° 117 y SEQ ID N° 123; y comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de SEQ ID N° 108, SEQ ID N° 114, SEQ ID N° 120 y SEQ ID N° 126
Comprende una proteína diferente (A)	Comprende una proteína seleccionada de β – secretasa, y – secretasa, BACE1, EGFR, HER2, CD20, ApoE4, entre otros (Pág. 53, tabla 1)	Comprende una proteína seleccionada de β – secretasa, BACE1

El documento D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la proteína de fusión reclamada en la reivindicación 27, porque este documento divulga una proteína de fusión que comprende una anticuerpo que se une a transferrina y una segunda unidad que se selecciona de una proteína seleccionada de β – secretasa, y – secretasa, BACE1, EGFR, HER2, CD20, ApoE4, entre otros (Pág. 10, ln. 9 – 26; pág. 53, tabla 1).

La diferencia entre la proteína de fusión definida en la reivindicación 27 con respecto a la proteína de fusión divulgada en el documento D2, consiste en las diferencias estructurales para las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos de transferrina.

No hay evidencia de que exista un efecto técnico asociado a esta diferencia, porque en la solicitud no se observa la obtención de las proteínas de fusión ni se observa su incidencia en el efecto terapéutico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la proteína de fusión divulgada en el documento D2 para obtener una proteína de fusión alternativa.

Sin embargo, el documento D1 refiere la obtención de anticuerpos que se unen a transferrina, con el fin de acoplar otros agentes activos para que atraviese la barrera

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

Oficio N° 14481

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

hematoencefálica, donde se hace referencia a modificaciones para los anticuerpos, que conllevan a la mejora de la actividad de los mismos (Pág. 28, párr. [0237] – [0241]; Tabla 6), donde estos anticuerpos se pueden unir a otro tipo de proteínas.

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría la proteína de fusión divulgada en el documento D2, incluyendo los anticuerpos modificados que se sugieren en el documento D1 con el fin de incrementar la actividad sobre transferrina, para obtener proteína de fusión propuesta en la solicitud de manera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 27 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 28 a 48 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los anticuerpos de la reivindicación 27, por lo cual se considera que estas reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 27 divulga *“Una proteína de fusión que comprende el anticuerpo anti-receptor de transferrina humana de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26, y la secuencia de aminoácidos de una proteína diferente (A) enlazada a la cadena ligera del anticuerpo en el lado C terminal o el lado N terminal de la misma.”* (Radicado N° NC2018/0000235 del 20 de marzo de 2018).

Solicitud	D3	D1
Una proteína de fusión	Una proteína de fusión (Pág. 8, párr. [0044] – [0047]; fig. 3A – fig. 3G)	Anticuerpos bifusionados (Pág. 28, párr. [0237] – [0241])
Comprende el anticuerpo anti-receptor de transferrina humana de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26	Comprende un anticuerpo que se une a transferrina	Un anticuerpo que se une a transferrina que comprende una región variable de cadena ligera de SEQ ID N° 105, SEQ ID N° 111, SEQ ID N° 117 y SEQ ID N° 123; y comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de SEQ ID N° 108, SEQ ID N° 114, SEQ ID N° 120 y SEQ ID N° 126
Comprende una proteína diferente (A)	Comprende una proteína BACE1 u otro tipo de proteínas	Comprende una proteína seleccionada de β – secretasa, BACE1

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

Oficio N° **14481**

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

El documento D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la proteína de fusión reclamada en la reivindicación 27, porque este documento divulga una proteína de fusión que comprende una anticuerpo que se une a transferrina y una segunda unidad de BACE1 u otro tipo de proteínas (Pág. 8, párr. [0044] – [0047]; fig. 3A – fig. 3G).

La diferencia entre la proteína de fusión definida en la reivindicación 27 con respecto a la proteína de fusión divulgada en el documento D3, consiste en las diferencias estructurales para las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos de transferrina.

No hay evidencia de que exista un efecto técnico asociado a esta diferencia, porque en la solicitud no se observa la obtención de las proteínas de fusión ni se observa su incidencia en el efecto terapéutico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la proteína de fusión divulgada en el documento D2 para obtener una proteína de fusión alternativa.

Sin embargo, el documento D1 refiere la obtención de anticuerpos que se unen a transferrina, con el fin de acoplar otros agentes activos para que atravesase la barrera hematoencefálica, donde se hace referencia a modificaciones para los anticuerpos, que conllevan a la mejora de la actividad de los mismos (Pág. 28, párr. [0237] – [0241]; Tabla 6), donde estos anticuerpos se pueden unir a otro tipo de proteínas.

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría la proteína de fusión divulgada en el documento D3, incluyendo los anticuerpos modificados que se sugieren en el documento D1 con el fin de incrementar la actividad sobre transferrina, para obtener proteína de fusión propuesta en la solicitud de manera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 27 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D3, carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 28 a 48 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los anticuerpos de la reivindicación 27, por lo cual se considera que estas reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

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

Oficio N° 14481

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2015110791	8 a 48	Nivel Inventivo
D2	WO2013177062	27 a 48	Nivel Inventivo
D3	US2012171120	27 a 48	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

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

Oficio N° **14481**

Ref. Expediente N° NC2018/0000235

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 el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES