

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3288 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007298

Señor(a)
SCHOLAR ROCK INC.

**TÍTULO DE LA SOLICITUD: “INHIBIDORES DE TGFβ1 ISOFORMA-ESPECÍFICOS
CONTEXTO-PERMISSIVOS Y USO DE LOS MISMOS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/012601

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de enero de 2018.

PRIORIDAD(ES): US 62/452,866 31 de enero de 2017.
US 62/558,311 13 de septiembre de 2017.
US 62/585,227 13 de noviembre de 2017.
US 62/443,615 6 de enero de 2017
US 62/588,626 20 de noviembre de 2017
US 62/529,616 7 de julio de 2017
US 62/587,964 17 de noviembre de 2017
US 62/549,767 24 de agosto de 2017
US 62/514,417 02 de junio de 2017

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 24 de enero de 2020, bajo el número N° NC2020/0000799, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 21 del radicado N° NC2020/0000799 del 24 de enero de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar metodologías, composiciones y moléculas mejoradas para inhibir la señalización de TGFβ que puedan usarse para tratar de manera efectiva y segura enfermedades y trastornos que involucren TGFβ1, incluidos, por ejemplo, trastornos proliferativos (por ejemplo, cáncer), fibrosis e inflamación.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona agentes inhibidores isoforma-específicos capaces de dirigirse tanto al TGFβ1 ECM-asociado como a TGFβ1 células-asociado inmunes, bloqueando así múltiples fuentes de TGFβ1 presentadas en múltiples contextos.

3. De la solicitud de patente



Oficio N° 3288 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007298

3.1. Título

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

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0007298 el 8 de julio de 2019, tituló la invención como: "INHIBIDORES DE TGFβ1 ISOFORMA-ESPECÍFICOS CONTEXTO-PERMISSIVOS Y USO DE LOS MISMOS". Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: "ANTICUERPOS INHIBIDORES DE TGFβ1 ISOFORMA-ESPECÍFICOS".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque no definen un anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales funcionales completas, es decir mencionado que dicha molécula es capaz de unirse a un complejo proteico que comprende un TGFβ1 pro/latente. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- Las reivindicaciones 1 y 6 no tienen sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) que caracterizan el anticuerpo de la invención. Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o delecciones de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas entre el 90% y 95% de identidad con respecto a las secuencias de las regiones variables VH de SEQ ID NO: 95 y VL de SEQ ID NO: 97 mencionadas en dichas reivindicaciones. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID No., dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas por el solicitante.
- La reivindicación 2 no es clara ni presenta sustento en la descripción ya que define un anticuerpo en términos opcionales de su estructura aminoácida, al indicar que este comprende "(...) las siguientes secuencias de CDR opcionalmente con cuatro o menos sustituciones: CDR-H1: NYAMS (SEC ID N°: 85); CDR-H2: SISGSGGATYYADSVKG (SEC ID N°: 86) (...)", sin embargo, no se menciona en que posición de las cadenas de aminoácidos de las CDRs se lleva a cabo la sustitución, ni el aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de referencia. En este sentido, se le aclara al solicitante que tal y como se encuentra definida la reivindicación independiente se abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales, para las CDRs, que aún no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y, resultan especulativas respecto a su capacidad de reconocer y



Oficio N° 3288 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007298

unirse al antígeno de interés. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las CDRs desarrolladas en la presente invención que presentan soporte en el capítulo descriptivo, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- Las reivindicaciones 3 a 5 no son claras ni presentan sustento en la descripción ya que definen un anticuerpo en términos opcionales de su estructura aminoácida, al indicar que las secuencias de aminoácidos de las CDRs mencionadas, en dichas clausulas, podrían comprender opcionalmente tres o menos sustituciones. Sin embargo, no se menciona en que posición de las cadenas de aminoácidos de las CDRs se lleva a cabo la sustitución, ni el aminoácido sustituyente con respecto a una secuencia de referencia. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las CDRs desarrolladas en la presente invención que presentan soporte en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque reclaman un anticuerpo en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 1 a 6, 14, 15, 18 a 20 no son claras porque las expresiones “al menos”, y “opcionalmente” son imprecisas y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o un rango concreto.

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

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 22 – Radicado N° NC2019/0007298 el 8 de julio de 2019), no presenta un desarrollo concreto ni explícito de las siguientes invenciones: (i) un anticuerpo inhibidor de TGFβ1 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) con al menos el 90% o el 95% de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 95; y una región variable de cadena ligera (VL) con al menos el 90% o el 95% de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 97; y (ii) un anticuerpo inhibidor de TGFβ1 que comprende las CDRs, CDR-H1: NYAMS (SEC ID N°: 85); CDR-H2: SISGSGGATYYADSVKG (SEC ID N°: 86); CDR-H3: ARVSSGHWDFDY (SEC ID N°: 87); CDR-L1: RASQSISSYLN (SEC ID N°: 88); CDR-L2: SSLQS (SEC ID N°: 89); y, CDR-L3: QQSYSAPFT (SEC ID N°: 90) con cuatro o menos sustituciones de aminoácidos en dichas secuencias. En este punto, se le aclara al solicitante que el capítulo descriptivo únicamente evidencia el desarrollo del anticuerpo inhibidor de TGFβ1 Ab3 caracterizado por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 95 (VH), SEQ ID NO: 85 (CDR-H1), SEQ ID NO: 86 (CDR-H2), SEQ ID NO: 87 (CDR-H3); y SEQ ID NO: 97 (VL), SEQ ID NO: 88 (CDR-L1), SEQ ID NO: 89 (CDR-L2) y SEQ ID NO: 90 (CDR-L3) (Tabla 5, Págs. 63 y 64 – Listado de secuencias)], el cual fue capaz de inhibir selectivamente la activación de TGFβ1 sin alterar la función homeostática de TGFβ2 o TGFβ3 *in vivo* (Ejemplo 20); y demostró actividad antifibrótica (Ejemplo 21).



Oficio N° 3288 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007298

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de enero de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20150132319	“TGF-BETA1 specific antibodies and methods and uses thereof”	14 de mayo de 2015

El documento D1¹ divulga anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de estos, que se unen al factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1), reconociendo particularmente el TGF-β1 humano y de ratón y no reconociendo las isoformas TGF-β2 o TGF-β3 (Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo que comprende un polipéptido de región variable de cadena pesada que es al menos un 90% idéntico a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID N°: 95, y un polipéptido de región variable de cadena ligera que es al menos 90% idéntico a una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID N°: 97” (Radicado N° NC2020/0000799 del 24 de enero de 2020).

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

Características esenciales	D1
Anticuerpo que comprende:	Una molécula de anticuerpo aislada o un fragmento de unión al antígeno de este que reconoce el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-β1) humano y de ratón que comprende (Pág. 27, Reiv. 1).
Polipéptido de región variable de cadena pesada que es al menos un 90% idéntico a la SEC ID N°: 95 y	Región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 1 o una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 1 (Pág. 27, Reiv. 7).
Polipéptido de región variable de cadena ligera que es al menos 90% idéntico a la SEC ID N°: 97.	Región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 2 o una secuencia de aminoácidos con al menos 90% de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 2 (Pág. 27, Reiv. 8).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos TGF-β dirigidos específicamente contra TGF-β1 humano y que no reaccionan de forma cruzada o se unen a otros miembros de la familia de TGF-beta, y particularmente no reaccionan de forma cruzada ni se unen a TGF- β2 o TGF-β3 (Pág. 2, Párr. [0014]). En particular se divulga un anticuerpo anti-TGF-β1 que comprende las CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) SEQ ID NO: 3, 4 y 5; y las CDRs de la región variable de cadena ligera (VL) SEQ ID NO: 6, 7 y 8.

¹<https://patents.google.com/patent/US20150132319A1/en?q=US2015132319>

Oficio N° 3288 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007298

Agregado a lo anterior, se menciona que el anti-TGF- β 1 comprende una VH de SEQ ID NO: 1y una VL de SEQ ID NO: 2 (Pág. 3, Párr. [0020]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-TGF- β 1 divulgado de D1 consiste en que el anticuerpo reivindicado comprende un polipéptido de región variable de cadena pesada que es al menos un 90% idéntico a la SEC ID N°: 95; y un polipéptido de región variable de cadena ligera que es al menos 90% idéntico a la SEC ID N°: 97.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dichas diferencias puesto que la reivindicación independiente no define las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del anticuerpo reclamado, es decir mencionando que dicha molécula de unión es capaz de dirigirse al TGF β 1 ECM-asociado como a TGF β 1 células-asociado inmunes, además, hace referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL). En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por otro lado, vale decir, que el documento D1 evidencia que el anticuerpo 13A1 es muy potente para inhibir la bioactividad de TGF-beta-1 *in vivo* (Figuras 4 y 5), dado que se reduce la inducción del promotor PAI-1 mediada por TGF-beta en suero de ratón (Págs. 22 y 23 - Ejemplo 3). Adicionalmente, se menciona que los anticuerpos anti-TGF β 1 de la invención inhiben significativamente el crecimiento tumoral primario y la metástasis pulmonar espontánea en un modelo de metástasis pulmonar murino (Págs. 23 y 24 - Ejemplo 5).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-TGF β 1 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo anti-TGF β 1 alternativo?

Sin embargo, el mismo documento D1 ya divulgaba las metodologías para producir anticuerpos inhibidores de la actividad de TGF β 1, e indica la preparación de anticuerpos contra TGF-beta-1 humano mediante la vacunación subcutánea de ratones C57BL/6 con 2-5 μ g de complejos TGF-beta1-OVA-PADRE humanos junto con el adyuvante GERBU100 cinco veces en intervalos de 2 semanas. Posteriormente, se administra un refuerzo intravenoso e intraperitoneal combinado con complejos de 2 a 5 μ g para la producción de los mAb (Págs. 21 y 22, Párrs. [0187 a 0190]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para producir anticuerpos capaces de inhibir la actividad de TGF β 1, los cuales no reaccionan de forma cruzada ni se unen a TGF- β 2 o TGF- β 3 del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 divulga los ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo de la invención; el vector que expresa dichos ácidos nucleicos; la célula hospedadora que comprende el mencionado vector de expresión; la composición farmacéutica que comprende como componente activo un anticuerpo anti-TGF β 1 de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable; y un método para producir un anticuerpo anti-TGF β 1 que comprende cultivar una célula huésped en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir dicho anticuerpo (Págs. 20 y 21, Párrs. [0175 a 0186] - Pág. 27, Reiv. 19 y 20 - Pág. 28, Reiv. 27 y 28).



Oficio N° 3288 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007298

La reivindicación independiente 2, así como, las reivindicaciones dependientes 3 a 6, 12 a 21 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6. 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	US20150132319	1 a 6, 12 a 21	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, 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° 3288 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007298

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0007298		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/012601		5 de enero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/01/2017				X					
Solicitante									
SCHOLAR ROCK INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 21					
Palabras clave utilizadas				(TGFβ1 OR TGF-β1) AND INHIBITORS, TAC=(antibod* NEAR (TGFβ1 OR TGF-β1 OR TGF- beta 1 OR TGFbeta 1)) and IC=(C07K OR A61P), disease proliferative and/or a fibrotic, cancer.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/22, A61P 35/00, A61P 37/00, A61K 39/00					
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	NC2021/0000419	18/01/2021	-	-				-	
ISA/EPO	WO2011102483	25/08/2011	-	-				A	
	WO2014182676	13/11/2014	-	-				A	
	WO2013134365	12/09/2013	-	-				A	
	WO2017156500	14/09/2017	-	-				A	
Patbase	US6492497	31/10/2003	-	-				A	
	US2005276802	15/12/2005	-	-				A	
	WO10024432	04/03/2010	-	-				A	
	CN103087173	08/05/2013	-	-				A	
	US2015132319	14/05/2015	1 a 6, 12 a 21	Pág. 2, Párr. [0014] Pág. 3, Párr. [0020] - Págs. 21 y 22, Párrs. [0175 a 0190] - Pág. 27, Reiv. 1, 7, 8, 19 y 20 - Pág. 28, Reiv. 27 y 28.				Y	
	WO16141245	09/09/2016	-	-				A	
	WO20095113	14/05/2020	-	-				A	
(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.									

Oficio N° 3288 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0007298

“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.	“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: 26/02/2021	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	