

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

Señores
PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "ANTICUERPOS ANTI-TRANSTIRETINA"
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/054720.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de octubre de 2018.
PRIORIDAD: US 62/569,436 06 de octubre de 2017.
US 62/598,965 14 de diciembre 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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 4 de mayo de 2020 bajo el número NC2020/0005584, 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 obtener compuestos para el tratamiento de la amiloidosis mediada por transtiretina (ATTR).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un anticuerpo monoclonal aislado que se une específicamente a la TTR mal plegada y no a la forma nativa de la proteína. Los ejemplos de dichos anticuerpos se unen a un epítipo dentro de los residuos aminoácidos 101-109 de la región madura de la SEQ ID NO:26.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 04 de mayo de 2020 bajo el N° NC2020/0005584.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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

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

Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

Esta oficina informa que,

Las reivindicaciones 1 y 2 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un anticuerpo monoclonal, que no se caracteriza estructuralmente, sino que, pretende caracterizarse mediante las expresiones: “(...) *que compite por la unión a la transtiretina (TTR) humana con el anticuerpo monoclonal 18C5*” o “(...) *que se une al mismo epítipo en la TTR humana que un anticuerpo monoclonal 18C5*” que se consideran resultados a alcanzar y no definen la molécula puesto que, contemplan múltiples alternativas estructurales presentes o futuras que compitan o se unan al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia 18C5, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante caracterizar estructuralmente las moléculas de anticuerpos reclamadas, esto se logra evitando definir las mediante resultados a alcanzar e incluyendo las secuencias de aminoácidos de sus regiones variables de cadena ligera y pesada o de sus seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's).

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque, mencionan el anticuerpo “18C5” que se considera un elemento arbitrario de la descripción. Se sugiere al solicitante sustituir dicha referencia por las secuencias de aminoácidos características de la molécula mencionada.

La reivindicación 3 no es clara y presenta errores de dependencia porque, es incoherente ya que, se refiere al anticuerpo de la reivindicación 1 y, menciona que, el anticuerpo es “18C5”; sin embargo, la reivindicación 1 reclama los anticuerpos que compiten con dicho anticuerpo 18C5, por lo que, la molécula reclamada en la reivindicación 3 no puede corresponder a alguna de las estructuras reclamadas en la reivindicación 1 porque, no es posible que el anticuerpo 18C5 se caracterice porque compite consigo mismo. Se sugiere al solicitante realizar los ajustes necesarios para dar coherencia y claridad a la molécula reclamada.

Las reivindicaciones 4 y 20 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un anticuerpo monoespecífico o biespecífico que pretende caracterizarse únicamente mediante su epítipo de unión sin incluir ninguna característica técnica estructural de la molécula, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles moléculas que se unan a dicho epítipo. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los anticuerpos explorados en la solicitud, esto se logra incluyendo las secuencias de aminoácidos de sus regiones variables de cadena ligera y pesada o de sus regiones determinantes de complementariedad (CDR's).

Las reivindicaciones 8 y 10 no son claras porque, mencionan el término “*al menos*” que es impreciso e impide establecer el número de posiciones modificadas en la molécula reclamada. Se sugiere al solicitante sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 14 no es clara porque, menciona el término “*fragmento de unión*” el cual no es preciso porque no señala a que molécula se une. Se sugiere sustituir la expresión señalada por el término “*fragmento de unión al antígeno*”.

La reivindicación 16 no es clara porque, se refiere a una forma mutante de una región constante que pretende caracterizarse mediante la expresión: “*que presenta unión reducida a un receptor Fcy con respecto a la región constante de cadena pesada humana natural*” que se considera un resultado a alcanzar y no define dicha estructura. Se sugiere al solicitante incluir las características técnicas que definen dichas variantes, esto se logra



Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

incluyendo las mutaciones con sus posiciones con respecto a secuencias de referencia para dichas regiones.

Las reivindicaciones 1 a 18 no son claras ya que, no mencionan en su preámbulo el nombre del antígeno al cual se dirigida la molécula. Se sugiere al solicitante incorporar dicha información.

La reivindicación 23 no es clara porque, se refiere a un método para humanizar un anticuerpo cuya etapa c) menciona las expresiones: “*que codifica una cadena (...) que comprende CDR de la cadena (...)*” que presentan errores de redacción y, parecen señalar que, cada cadena codificada por el ácido nucleico comprende un único CDR, lo cual no es funcional toda vez que, para el reconocimiento del antígeno cada cadena debe incluir tres CDR's. Se sugiere al solicitante hacer las correcciones necesarias a la reivindicación para dar coherencia a la misma.

La reivindicación 24 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un método para identificar un anticuerpo que se une a un epítipo de la TTR cuyo paso a) se refiere a inmunizar un animal con TTR o un fragmento de TTR sin mencionar, ninguna secuencia de referencia para la TTR; Además, la referencia a “*un fragmento*” es ambigua porque contempla desde un único aminoácido pasando por todas las posibles moléculas de diversos tamaños y longitudes, sin que pueda evidenciarse en la descripción, un método funcional para la obtención de anticuerpos que comprenda la inmunización, por ejemplo, con un único aminoácido de cualquier secuencia para la TTR. Se sugiere al solicitante incluir las secuencias de TTR con las que se inmuniza el animal y evitar referir a fragmentos de cualquier tamaño y composición que no han demostrado ser funcionales para la obtención de anticuerpos.

La reivindicación 25 no es clara porque, se refiere a un péptido de 20 aminoácidos contiguos que puede seleccionarse de una molécula de 41 residuos cuya secuencia de aminoácidos no es incluida en la reivindicación, esta caracterización impide establecer de manera precisa las moléculas contempladas. Además, tampoco se refiere estructuralmente el portador heterólogo unido a dicha molécula. Se sugiere al solicitante caracterizar la molécula por las secuencias precisas de 20 aminoácidos contempladas para cada péptido inmunogénico y definir estructuralmente el portador.

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

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior porque, se reclaman: anticuerpos monoclonales monoespecíficos o biespecíficos que se caracterizan por que compiten o se unen a un mismo epítipo que anticuerpos de referencia, anticuerpos monoclonales monoespecíficos o biespecíficos que se unen a un epítipo particular de la SEQ ID NO. 26, métodos para identificar un anticuerpo que comprenden la inmunización con cualquier fragmento de TTR y un inmunógeno que comprende un péptido de 20 aminoácidos contiguos seleccionado de una molécula que comprende 41 aminoácidos y, cuya estructura no ha sido referida; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para un anticuerpo anti-TTR murino denominado 18C5 que



Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

comprende una región variable de cadena pesada (VH) SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera (VL) SEQ ID NO: 87, un anticuerpo 18C5 humanizado que comprende una región variable de cadena pesada (VH) SEQ ID NO: 85 o 86 y una región variable de cadena ligera (VL) SEQ ID NO: 91 o 92, para un inmunógeno de transtiretina que comprende la SEQ ID NO: 31 con las mutaciones F87M y L110M unida a un polipéptido heterólogo y los métodos para obtener anticuerpos con dicho inmunógeno (Págs. 92 a 114).

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a dos grupos inventivos ya que reclama dos moléculas que no comparten ninguna característica técnica estructural, ni funcional y, por lo tanto, corresponden a invenciones diferentes.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- **Grupo inventivo 1:** Anticuerpos monoclonales monoespecíficos o biespecíficos de unión a TTR que comprenden una VH SEQ ID NO: 81 y una VL SEQ ID NO: 87 o una VH SEQ ID NO: 85 o 86 y una VL SEQ ID NO: 91 o 92, una composición farmacéutica que comprende uno de estos anticuerpos y un portador farmacéuticamente aceptable, un ácido nucleico que codifica uno de estos anticuerpos, un método para humanizar el anticuerpo 18C5 y un método para identificar los anticuerpos mencionados (Reivindicaciones 1 a 24 totalmente).
- **Grupo inventivo 2:** Un inmunógeno de transtiretina que comprende la SEQ ID NO: 31 con las mutaciones F87M y L110M unida a un polipéptido heterólogo (Reivindicación 25 totalmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de octubre 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	WO2014124334	“Transthyretin antibodies and uses thereof”	14 de agosto de 2014

Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

D1¹ divulga composiciones que comprenden anticuerpos anti-transtiretina que son útiles para el diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de enfermedades de amiloidosis o síntomas de estas (Pág. 1, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0005584 del 04 de mayo de 2020) refiere a: *“Un anticuerpo monoclonal aislado que compite por la unión a la transtiretina (TTR) humana con el anticuerpo monoclonal 18C5”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un anticuerpo monoclonal que se une a transtiretina (TTR)	Un anticuerpo anti-transtiretina (TTR) (Pág. 81, Reiv. 1)

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

Adicionalmente, D1 menciona que, el epítopo del anticuerpo comprende una pluralidad de aminoácidos en las posiciones 100 a 127 de una secuencia nativa o mutante de TTR (Pág. 22, Párr. [0141]), particularmente, menciona secuencias continuas lineares que son reconocidas por los anti-TTR dentro de las que se menciona el péptido 21 (ALGISPFHEHAEV) (Pág. 70, Párr. [00341], Tabla 3), el cual comprende con un 100% de identidad y cobertura el epítopo que comprende los aminoácidos 101 a 109 de la SEQ ID NO: 26 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_26_101-109

ALGISPFHE---

9

PÉPTIDO_21_D1

ALGISPFHEHAEV

13

Alineamiento N° 1: Entre el epítopo de los aminoácidos 101 a 109 de la SEQ ID NO: 26 de la solicitud y el epítopo péptido 21 del documento D1.

D1 se refiere también a:

- fragmentos de anticuerpos con función de unión al antígeno y anticuerpos híbridos que incluyen los Fab, Fv, Fd, dAb, scFv o F(ab')₂ (Pág. 10 y 11, Párr. [0096]);
- anticuerpos biespecíficos, quiméricos y humanizados en donde las CDR's son reemplazadas por las del anticuerpo donador y las regiones marco son derivadas de anticuerpos humanos e, incluyen al menos, una región constante de tipo Ig típica de una inmunoglobulina humana (Págs. 11 y 12, Párrs. [0099-00100]) y señala que, los anticuerpos monoclonales son de la subclase de inmunoglobulinas IgG1

¹<https://patents.google.com/patent/WO2014124334A2/en?q=WO2014124334>

Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

(Pág. 67, Párr. [00320]);

- los ensayos de competencia que permiten seleccionar los sobrenadantes de hibridomas que se unen a las formas no nativas de TTR para detectar los clones de hibridomas por la unión a TTR mutante inmovilizado dentro de los que se incluyen los anticuerpos MFD 102 y MFD 108 (Págs. 69 y 70, Párr. [00340]);
- los polinucleótidos que codifican los anticuerpos (Pág. 25, Párr. [00154-00155]);
- los métodos para producir los anticuerpos que comprenden, la inoculación de un animal de prueba con un polipéptido antigénico que comprende una porción de la secuencia de aminoácidos de TTR particularmente, una pluralidad de aminoácidos consecutivos entre las posiciones 1 a 100 de TTR mutante o silvestre en donde el animal de prueba genera una respuesta inmune al antígeno que permite obtener el anticuerpo y se pueden obtener anticuerpos monoclonales o policlonales mediante las técnicas conocidas (Págs. 36 y 37, Párrs. [00202-00208] y
- las composiciones farmacéuticas que comprenden una población sustancialmente homogénea de anticuerpos que se unen a un mismo epítipo antigénico (Pág. 23, Párr. [00147]).

Las reivindicaciones dependientes 2, 4 a 6, 13, 14 a 17, 19 a 22 y 24 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014124334	1, 2, 4 a 6, 13, 14 a 17, 19 a 22 y 24	Novedad

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

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco

Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005583		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/054720		5 de octubre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/10/2017				X					
Solicitante									
PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		25	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA		
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 24	
Palabras clave utilizadas	ANTIBODIES, TRANSTHYRETIN, TTR.	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP:	A01K 67/027, A61K 31/713, A61K 38/17, A61K 39/395, A61K 49/00

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	CO NC2017/0008469	22/08/2017	-	-	A
	CO NC2017/0008476	22/08/2017	-	-	
	CO NC2017/0008482	22/08/2017	-	-	
ISA EPO	WO2014124334	14/08/2014	(SEQ ID NO: 26) 101-109 1, 2, 4 a 6, 13, 14 a 17, 19 a 22 y 24	Péptido 21 (100%) (Pág. 22, Párr. [0141]), (Pág. 70, Párr. [00341], Tabla 3), (Pág. 10 y 11, Párr. [0096]); (Págs. 11 y 12, Párrs. [0099-00100]), (Pág. 67, Párr. [00320]); (Págs. 69 y 70, Párr. [00340]); (Pág. 25, Párr. [00154-00155]), (Págs. 36 y 37, Párrs. [00202-00208]), (Pág. 23, Párr. [00147]).	X
	EP2044443	08/04/2009	-	-	
	US2014056904	27/02/2014			
	US9534048	03/01/2017	-	-	
	WO2015092077	25/06/2015	-	-	
	WO2016120809	04/08/2016	-	-	
	Higaki, J. N.	16/03/2016	-	-	A
USPTO	US2016257737	08/09/2016	-	-	
STN	WO 2017140872	24/08/2017	-	-	
	US 20170121398	04/05/2017	-	-	
	US 20170058023	02/03/2017	-	-	

Oficio N° 9208 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

	US 20170015737	19/01/2017	-	-	
	WO 2016120811	04/08/2016	-	-	
	WO 2015115332	06/08/2015	-	-	
	WO 2015092077	25/06/2015	-	-	
Patentlens	EP_3022225	25/05/2016	-	-	A
	US_2016_0251418	01/09/2016	-	-	
	US_2017_0121398	04/05/2017	-	-	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Higaki, J. N., Chakrabartty, A., Galant, N. J., Hadley, K. C., Hammerson, B., Nijjar, T., Torres, R., Tapia, J. R., Salmans, J., Barbour, R., Tam, S. J., Flanagan, K., Zago, W., & Kinney, G. G. (2016). Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of transthyretin. Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation: the official journal of the International Society of Amyloidosis, 23(2), 86–97. https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1148025			
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 .					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: (12/06/2022)					