

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13550 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0006865

Señores
MAGENTA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL AGOTAMIENTO DE CÉLULAS CD5+”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/063175

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de noviembre de 2018.

PRIORIDAD: US 62/592,214 29 de noviembre 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de composiciones y métodos para tratar trastornos del sistema hematopoyético, tales como trastornos autoinmunitarios, así como composiciones y métodos para promover el injerto de injertos de células madre hematopoyéticas exógenas de manera que la funcionalidad multipotente y hematopoyética de estas células se conserve después del trasplante.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método, conjugados y composiciones para agotar una población de células CD5+, un método, conjugados y composiciones para prevenir o reducir la probabilidad de rechazo de un injerto de células madre hematopoyéticas, un método, conjugados y composiciones para agotar una población de linfocitos T endógenos, o un método, conjugados y composiciones que comprende administrar a un paciente humano un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD5 antes de la administración de células madre hematopoyéticas.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado, bajo el radicado N° NC2020/0006865 el 06 de junio de 2020.

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, 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 127 del radicado N° NC2020/0006865.

Oficio N° 13550 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0006865

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 1 a 65 y 85 a 127 no es patentable, toda vez que estas se refieren a un método para agotar una población de células CD5+, un método para prevenir o reducir la probabilidad de rechazo de un injerto de células madre hematopoyéticas, un método para agotar una población de linfocitos T endógenos o, un método que comprende administrar a un paciente humano un anticuerpo anti-CD5 o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a CD5 antes de la administración de células madre hematopoyéticas.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

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

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “CONJUGADO QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO ANTI-CD5 Y UN AGENTE CITOTÓXICO”.

4.2. Reivindicaciones

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

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

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención (anticuerpo y citotoxinas), 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.

La reivindicación 81 no es clara porque no se establece a que molécula se hace referencia con la expresión “es un maitansinoide seleccionado entre el grupo que consiste en DM1 y DM4”. Se sugiere establecer claramente las estructuras de DM1 y DM4 de acuerdo con lo soportado en la descripción.



Oficio N° 13550 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0006865

Las reivindicaciones 74 a 80 no son concisas y carecen de soporte, porque divulgan una molécula de amatoxina, que comprende cantidad ilimitada de posibilidades y combinaciones de sustituyentes y dichas combinaciones abarcan un número elevado de opciones aún no exploradas por el solicitante y que no limitan el alcance de la invención. Se sugiere definir inequívocamente el tipo de amatoxina y restringir el objeto de la invención a las combinaciones de acuerdo a lo soportado en la descripción.

Las reivindicación 83 y 84 no son claras, porque hacen referencia a una composición *“donde la composición farmacéutica se formula para la administración”*, lo cual es considerado como indicación al uso. Se sugiere caracterizar la composición de acuerdo a sus componentes.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de noviembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos. que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2008/0254027	Optimized CD5 antibodies and methods of using the same	16 de octubre de 2008
D2	WO2017/191579	Amatoxin derivatives and conjugates thereof as inhibitors of RNA polymerase	09 de noviembre de 2017
D3	US5770196	Modified antibody variable domains and therapeutic uses thereof	23 de junio de1998

D1¹ divulga anticuerpos que se dirigen a CD5, donde los anticuerpos comprenden al menos una modificación relativa a un anticuerpo original (Resumen) y donde dicho anticuerpo puede estar conjugado con diversas sustancias para mejorar su actividad o especificidad (Párr. 206). También se describen métodos para usar los anticuerpos de la invención.

D2² divulga péptidos cíclicos citotóxicos, métodos para inhibir la ARN polimerasa con dichos péptidos cíclicos, inmunoconjugados que comprenden dichos péptidos cíclicos (es decir, conjugados de anticuerpo y fármaco), composiciones farmacéuticas que comprenden dichos péptidos cíclicos, inmunoconjugados, composiciones que comprenden dichos péptidos cíclicos inmunoconjugados con un coagente terapéutico y métodos de tratamiento usando dichos inmunoconjugados de péptidos cíclicos.

D3³ divulga inmunoglobulinas anti- CD5, inmunoconjugados antiCD5, proteínas de fusión anti CD5, donde los anticuerpos comprenden al menos una modificación relativa a un anticuerpo original. (Reiv. 1) También se describen métodos para usar los anticuerpos de la invención.

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039853920/publication/US2008254027A1?q=us20080254027>
² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/058709517/publication/WO2017191579A1?q=Wo2017191579>
³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/025198837/publication/US5770196A?q=us5770196>

Oficio N° 13550 de 30 de agosto de 2022

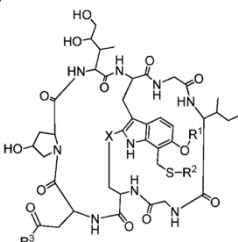
Ref. Expediente N° NC2020/0006865

6. 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.

6.1. 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 66 (NC2020/0006865 03 de junio de 2020) refiere a: *“Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 y Cy es una citotoxina, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en exotoxina A de Pseudomonas, deBouganina, toxina diftérica, una amatoxina, saporina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina y un dímero de indolinobenzodiacepina, o una variante de los mismos.”*. 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 conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde:	Conjugado o proteínas de fusión que incluye: (Párr. [0205] [0206])	Conjugado o inmunconjugado con amatoxina (Reiv. 17)
Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5	Anticuerpo optimizado anti-CD5 (Reiv. 1 y 15)	Anticuerpo anti-CD5 (Pág. 106 ln.31, Pág 146 ln. 1)
Cy es una citotoxina, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en exotoxina A de Pseudomonas, deBouganina, toxina diftérica, una amatoxina, saporina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, irinotecán, SN-38, una duocarmicina, una pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina y un dímero de indolinobenzodiacepina, o una variante de los mismos.	Citotoxina puede ser escogida entre: exotoxina A, toxina diftérica, una amatoxina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, una duocarmicina o una variante de los mismos (Párr.[0207] [0209])	Amatoxina de fórmula (A) (Reiv. 1) 

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 66, ya que divulga comprende un anticuerpo humanizado optimizado anti-CD5 (Reiv. 1 y 15) el cual puede formar un conjugado o proteínas de fusión unido mediante un enlazador a una toxina la cual puede ser escogida entre un amplio grupo de agentes dentro de los que se encuentran la toxina diftérica, una maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, una duocarmicina. (Párr.[0207] y [0209]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 66 y el conjugado Ab-Cy divulgado en D1, consiste en que se define específicamente que el conjugado se une a

Oficio N° 13550 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0006865

una amatoxina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina y un dímero de indolinobenzodiacepina, o una variante de los mismos.

El efecto que se logra al tener un conjugado Ab-Cy con una citotoxina, específicamente amatoxina es aumentar el efecto citotóxico de la molécula (anticuerpo), para la disminución de la proliferación de células del sistema hematopoyético.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el conjugado divulgado en D1 para proporcionar un aumento del efecto citotóxico para la disminución de la proliferación de células del sistema hematopoyético?

Sin embargo, el conjugado que logra un mayor efecto citotóxico sobre la disminución en la proliferación de diversos tipos de células, ya está divulgado en D3 que se refiere a conjugado o inmunoconjugado (Fórmula B, Reiv. 17) que comprende amatoxina de formula (A) (Reiv. 1) unido mediante un enlace a un anticuerpo, o *fragmento de unión a antígeno* que puede ser un Anticuerpo anti-CD5 ((Pág. 106 ln.31, Pág 146 ln. 1) y dichos conjugados tienen una alta especificidad y un efecto como inhibidor selectivo de la proliferación celular sobre diversos tipos celulares (Párr. [0157], entre las que se encuentran células como linfocitos.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar el conjugado Ab-Cy donde Cy es amatoxina del D2 y unirlo con el anticuerpo anti-CD5 divulgado en D1 para proporcionar un aumento del efecto citotóxico para la disminución de la proliferación de células del sistema hematopoyético, y así llegar al objeto de la reivindicación 66. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que el anticuerpo optimizado anti-CD5 comprende las siguientes CDRs: CDR H1: FSLSTSGMG (SEQ ID NO: 14); CDR H2: WWDDD (SEQ ID NO: 15); CDR H3: RRATGTGFDY (SEQ ID NO: 16); CDR L1: QDVGTA (SEQ ID NO: 11); CDR L2: WTSTRHT (SEQ ID NO: 12); CDR L3: YNSYNT (SEQ ID NO: 13) y las composiciones que los contienen; y se puede evidenciar que en el documento D2, la molécula de amatoxina presenta las mismas sustituciones reclamadas en la presente solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 67, 68, 70 a 84 a la luz de los documento D1 y D2 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación dependiente 69 (NC2020/0006865) del 03 de junio de 2020) refiere a: “El conjugado de la reivindicación 66, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes CDR ...”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde:	Conjugado o proteínas de fusión con citotoxina (Párr. [0205] [0206])	Conjugado o inmunoconjugado con molécula citotóxica (toxina) (Col. 12 Ln.9-14)
Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 con las siguientes CDRs	Anticuerpo optimizado anti-CD5 (Reiv. 1 y 15)	Anticuerpo anti-CD5 (Reiv. 1)

Oficio N° 13550 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0006865

CDR-H1 GYTFTNY (SEQ ID NO: 11); CDR-H2 NTHYGE (SEQ ID NO: 12); CDR-H3 RRGYDWYFDV (SEQ ID NO: 13); CDR-L1 RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 14); CDR-L2 RANRLES (SEQ ID NO: 15); y CDR-L3 QQYDESPWT (SEQ ID NO: 16).	No menciona	CDR-H1 GYTFTNY; CDR-H2 NTHYGE; CDR-H3 RRGYDWYFDV; CDR-L1 RASQDINSYLS; CDR-L2 RANRLES y CDR-L3 QQYDESPWT. (SEQ ID NO. 29 y SEQ ID NO 27)
--	-------------	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 69, ya que divulga un conjugado o proteínas de fusión que comprende un anticuerpo humanizado optimizado anti-CD5 (Reiv. 1 y 15) denominado anticuerpo 5D7 unido mediante un enlazador a una citotoxina la cual puede ser escogida entre la toxina diftérica, una amatoxina, maitansina, un maitansinoide, una auristatina, una antraciclina, una caliqueamicina, una duocarmicina o una variante de los mismos, entre otras (Párr.[0207] [0209]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 69 y el conjugado *Ab-Cy* divulgado en D1, consiste en que el anticuerpo tiene diferentes CDRs de unión.

No hay evidencia de que el modificar el anticuerpo del conjugado y que dicho anticuerpo presente específicamente los CDRs (CDR-H1 GYTFTNY; CDR-H2 NTHYGE; CDR-H3 RRGYDWYFDV; CDR-L1 RASQDINSYLS; CDR-L2 RANRLES y CDR-L3 QQYDESPWT) proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que ambos anticuerpos se unen selectivamente a CD5.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado *Ab-Cy* divulgado en D1 con un anticuerpo alternativo para lograr la unión selectiva a CD5?

Sin embargo, el anticuerpo alternativo que logra una unión selectiva a CD5, ya está divulgado en D3 que se refiere a anticuerpos humanizados anti CD5 (Reiv. 1) que presentan los CDRs CDR-H1 GYTFTNY; CDR-H2 NTHYGE; CDR-H3 RRGYDWYFDV (SEQ ID NO: 29); CDR-L1 RASQDINSYLS; CDR-L2 RANRLES y CDR-L3 QQYDESPWT (SEQ ID NO:27) denominado anticuerpo H65. Así mismo D2 divulga la generación de conjugados, proteínas de fusión con moléculas citotóxicas (Col. 12 Ln.9-14).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar el anticuerpo anti-CD5 del D2 en el conjugado divulgado en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 69. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2008/0254027	66 a 84	Novedad
D3	WO2017/191579	74 a 84	Nivel inventivo
D2	US5770196	69	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

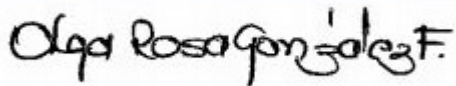
Oficio N° **13550** de **30 de agosto de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0006865

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 13550 de 30 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0006865

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No. NC2020/0006865				Examen de patentabilidad											
1°		x		2°		3°		Revoca							
Solicitud Internacional No. PCT/US2018/063175				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 29 de noviembre de 2018											
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 29 de noviembre de 2017				Prioridad X			Presentación								
Solicitante MAGENTA THERAPEUTICS, INC.															
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:															
Art. 14		-		Art. 15		-		Art. 20		1 a 65 85 a 127		Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda					66 a 81				
Palabras clave utilizadas					Conjugated, Anti-CD5 antibody, Amatoxin, Citotoxin, Inmunocojugated				
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda					CIP: A61K 47/00				
					CPC:				

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⁾
ISA	Antin H. Et al. Blood (1991)	1991-10-15	-	-	A
	US5770196	1998-06-23	69	Col. 12 Ln.9-14, Reiv. 1 SEQ ID NO. 27 y 29	Y
	US2015/0004145	2015-01-01	-	-	A
	WO96/41608	1996-12-27	-	-	A
Patbase	WO2017/191579	2017-11-09	74-80	Pág. 106 ln.31, Pág 146 ln. 1, Reiv. 1 y 17	Y
	WO2015/151081	2015-10-08	-	-	A
Espacenet	WO2016/142049	2016-09-15	-	-	A
	EP2046375	2017-04-05	-	-	A
	US2005/0054835	2005-03-10	-	-	A
	WO2008/121160	2008-10-09	-	-	A
Lens	US2008/0254027	2008-10-16	66-81	Párr. [0205] [0206] [0207] [0209] Reiv. 1 y 15, SEQ ID NO. 11 a 16	Y
⁽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.					
Joseph H. Antin, et al. (1991) Selective Depletion of Bone Marrow T Lymphocytes With Anti-CD5 Monoclonal Antibodies: Effective Prophylaxis for Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies, Blood, Volume 78, Issue 8, 2139-2149, https://doi.org/10.1182/blood.V78.8.2139.2139 .					

⁽²⁾ Categorías de documentos citados	
“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: (23/08/2022)