

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

Señores
PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS ANTI-TRANSTIRETINA”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/054720
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de octubre de 2018.
PRIORIDADES: 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 27 de octubre de 2022 bajo el número NC2020/0005583, 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 en la presente solicitud 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 según el radicado N° NC2020/0005583 el 27 de octubre de 2022.

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. (...)"

Esta oficina informa que:

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque pretende definir un anticuerpo monoclonal aislado mediante resultados a alcanzar, señalando que, *“compite por la unión a la transtiretina (TTR) humana o que se une al mismo epítipo en la TTR humana que un anticuerpo monoclonal caracterizado por una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87”* y, por lo tanto, no refiere las características técnicas esenciales estructurales de la molécula reclamada. De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado lo cual abarca un sinnúmero de moléculas de anticuerpos que no han sido explorados ni contemplados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad de reconocer y unirse a la transtiretina (TTR). Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los anticuerpos desarrollados de acuerdo con lo soportado en la descripción, esto se logra caracterizando las moléculas contempladas en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando la pareja específica de secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la región variable de la cadena ligera (VL) y la región variable de la cadena pesada (VH) o en términos de las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentes en la VH y en la VL.

La reivindicación 2 no es clara porque, menciona en su preámbulo que, el anticuerpo comprende *“(…) tres CDR de cadena ligera de SEQ ID NO: 87 y tres CDR de cadena pesada de SEQ ID NO: 81”*, pero, su parte caracterizante no incluye las secuencias de aminoácidos que caracterizan dichas CDRs, sino que, por el contrario, incorpora las secuencias de aminoácidos que representan la VH y la VL del anticuerpo reclamado, por lo que, las características técnicas suministradas no corresponden con las referidas en el preámbulo. Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias de manera que, la estructura referida se defina de manera apropiada mediante las características técnicas referidas ya sea, por sus secuencias de aminoácidos de las seis CDRs de la VH y la VL o por sus regiones VH y VL.

La reivindicación 6 no es clara porque, menciona que, la región variable de la cadena pesada comprende tres CDRs de *“(…) cadena pesada de Kabat de 18C5 (…)”* lo cual es técnicamente incoherente, ya que, debería señalar que: *“la región variable de cadena pesada (VH) comprende tres CDRs de acuerdo con la numeración Kabat del anticuerpo murino CDR-H1 de SEQ ID NO: 93; CDR-H2 de SEQ ID NO: 7; y CDR-H3 de SEQ ID NO: 9 y la región variable de cadena ligera (VL) comprende tres CDRs de acuerdo con la numeración Kabat del anticuerpo murino CDR-L1 de SEQ ID NO: 11; CDR-L2 de SEQ ID NO: 13; y CDR-L3 de SEQ ID NO: 15”*. Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias, eliminando, además, el término *“18C5”* que corresponde a una denominación arbitraria de la descripción.

Las reivindicaciones 8 y 10 no son claras porque definen un anticuerpo a partir de la frase *“siempre que las posiciones H37, H45 (…)”*, que no corresponde a la forma adecuada de presentar una reivindicación, la cual se basa en la estructura preámbulo-enlace gramatical-parte característica. El preámbulo indica cuál es el objeto de la invención y las características técnicas conocidas en el estado de la técnica. De otro lado, la parte caracterizante comprende los elementos técnicos y/o procedimentales que en conjunto con el preámbulo se desean proteger y que distinguen la invención de las del estado de la técnica. Estas dos partes están separadas por el enlace gramatical *“caracterizado por”, “comprendido por”, “que comprende”, “que consiste”* o *“que contiene”*. Se sugiere realizar las aclaraciones y/o modificaciones correspondientes.

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

La reivindicación 15 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 incluyendo las mutaciones con sus posiciones con respecto a secuencias de referencia para dichas regiones.

La reivindicación 18 no presenta sustento en la descripción para reclamar una composición farmacéutica que comprende un primer y un segundo anticuerpo que se unan a un epítipo de la TTR. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las composiciones farmacéuticas que se encuentren sustentadas en la descripción.

La reivindicación 18 no es clara porque, menciona 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 19 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un anticuerpo 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 (Con su respectivo SEQ ID No.) de sus regiones variables de cadena ligera y pesada o de sus regiones determinantes de complementariedad (CDR's).

La reivindicación 23 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 24 no es clara porque, se refiere a un péptido de hasta 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

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

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 mono-específicos o biespecíficos que se caracterizan porque compiten por la unión a la transtiretina (TTR) humana o que se unen a un mismo epítipo en la TTR que anticuerpos de referencia, anticuerpos biespecíficos que se unen a un epítipo particular de la SEQ ID NO. 26, métodos para identificar cualquier 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 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, teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo monoclonal que se une a transtiretina (TTR), y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2014124334 que 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); la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Anticuerpos monoclonales mono-específicos 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 anti-TTR (18C5) y un método para identificar los anticuerpos mencionados (Reivindicaciones 1 a 23 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 24 totalmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, 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.

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

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

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 (NC2020/0005583 el 27 de octubre de 2022) se refiere a: *“Un anticuerpo monoclonal aislado que compite por la unión a la transtiretina (TTR) humana o que se une al mismo epítipo en la TTR humana que un anticuerpo monoclonal caracterizado por una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87”*. 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 epítipo 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 epítipo que comprende los aminoácidos 101 a 109 de la SEQ ID NO: 26 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

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

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

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 epítipo de los aminoácidos 101 a 109 de la SEQ ID NO: 26 de la solicitud y el epítipo péptido 21 de 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 (Pág. 67, Párr. [00321]);
- 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, Párrs. [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 a 38, 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 3 a 5, 12 a 16, 18, 20 y 21, así como la reivindicación independiente 19 tampoco cumplen con el requisito de 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 23 (NC2020/0005583 el 27 de octubre de 2022) se refiere a: *“Un método de identificar un anticuerpo que se une a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de la TTR, que comprende: (a) inmunizar un animal con TTR o un fragmento del mismo; y (b) analizar los anticuerpos inducidos para identificar una unión a anticuerpo dentro de los residuos 101-109 de la TTR”*. 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 método de identificar un anticuerpo que se une a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de la TTR, que comprende:	Un método de identificar un anticuerpo que se une a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de la TTR, que comprende (Párrs. [00316 - 00317]) – Ejemplo 3). El epítipo reconocido por el anticuerpo comprende una pluralidad de aminoácidos en las posiciones 100 a 127 de una secuencia nativa o mutante de TTR (Pág. 22, Párr. [0141]).



Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

(a) inmunizar un animal con TTR o un fragmento de este;	Se inmunizaron ratones Balb/c usando el inmunógeno TTR humano monomérico recombinante, M-TTR o M-TTR conjugado con KLH (Párr. [00316 - 00317]) – Ejemplo 3).
(b) analizar los anticuerpos inducidos para identificar una unión a anticuerpo dentro de los residuos 101-109 de la TTR	Verificación de títulos de anticuerpos anti-TTR por ELISA (Párr. [00316 - 00317]) – Ejemplo 3).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 23 no es nueva.

7.2. 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 2 (NC2020/0005583 el 27 de octubre de 2022) se refiere a: “El anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende tres CDR de cadena ligera de SEQ ID NO: 87 y tres CDR de cadena pesada de SEQ ID NO: 81”. 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)
que comprende tres CDR de cadena ligera de SEQ ID NO: 87 y tres CDR de cadena pesada de SEQ ID NO: 81	No se menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga un anticuerpo anti-transtiretina (TTR) que exhibe unión selectiva a TTR no natural bajo condiciones relevantes fisiológicamente (Pág. 81, Reiv. 1) en donde, 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), dicha secuencia 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.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el anticuerpo divulgado en el documento D1, consiste en que el anticuerpo de la solicitud se refiere a regiones CDR's de las secuencias de las regiones variables de cadena ligera SEQ ID NO: 87 y pesada SEQ ID NO: 81.

No se evidencia un efecto técnico asociado a cualquier secuencia de seis CDR's derivada de las regiones variables de cadena ligera SEQ ID NO: 87 y pesada SEQ ID NO: 81, porque, la solicitud no incluye las secuencias específicas de las regiones determinantes de complementariedad contempladas y no cualquier secuencia sobre dichas regiones presenta una interacción de complementariedad con el antígeno referido.

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

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere al anticuerpo denominado MFD114 que se une al péptido ALLSPYSYSTTAV (Párr. [00344]) y demuestra que dicha molécula reconoce de manera selectiva la forma monomérica sobre la forma tetramérica de TTR, pero mantiene el reconocimiento de la TTR en forma oligomérica bajo condiciones no denatürantes (Párr. [00368]) y, se refiere a los métodos empleados para la producción de



Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

los anticuerpos allí divulgados como el MFD114, y señala que dichas metodologías son conocidas en el campo técnico (Párr. [00202]) particularmente, menciona los métodos de producción de anticuerpos monoclonales que emplean hibridomas y comprenden células huésped que han sido transformadas con ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos de la invención producidos de manera recombinante y que luego se someten a condiciones apropiadas para la producción de dichas moléculas (Párr. [00207]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia interesada en obtener un anticuerpo se una al epítipo SEQ ID NO. 26 como el del documento D1, emplearía las técnicas de producción de anticuerpos monoclonales allí divulgadas y llegaría de esta forma al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 6 a 11, 17 y 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014124334	1, 3 a 5, 12 a 16, 18 a 21 y 23	Novedad
		2, 6 a 11, 17 y 22	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones de claridad, concisión y sustento del capítulo reivindicatorio bajo estudio en donde manifestó que: “(..) *La sociedad solicitante insiste en la claridad y sustento de la reivindicación 1 y considera que es correcto definir el anticuerpo en los términos empleados en la reivindicación mencionada.*

(...)

1.2.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 2 no presenta errores de redacción.”

(...)

1.3.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 6 no presenta errores de redacción.

(...)

1.4.2. En respuesta a la observación de la Examinadora, la solicitante respetuosamente considera que es válido utilizar este tipo de “Limitaciones negativas o disclaimers” dentro de la reivindicación, cuando 1 “no es posible definir el objeto de la reivindicación sólo con características positivas.”

(...)

1.5.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 15 puede utilizar características como resultados a alcanzar puesto que es la manera más adecuada de definir la forma mutante de la reivindicación 15.

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

(...)

1.6.3. La solicitante aclara que sustento a la composición farmacéutica de la reivindicación 18 se encuentra en los párrafos 20, 22, 300 y 301 de la descripción presentada; y el anticuerpo 18C5 se define en el párrafo 11 de la descripción.

(...)

1.7.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 19 no presenta errores de redacción.

(...)

1.8.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 23 tiene sustento en la descripción y es clara.

(...)

1.9.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 24 cumple con el requisito de claridad para las invenciones relacionadas con anticuerpos.”

Se aclara que, las objeciones a este respecto persisten puesto que, el solicitante se rehúsa a acoger las amables sugerencias realizadas por esta Oficina. De manera particular, se resalta que, el solicitante ha hecho una lectura incorrecta de las objeciones a las reivindicaciones 8 y 10, con lo cual las objeciones a este respecto han sido mal interpretadas puesto que, las observaciones realizadas de ninguna manera se refieren al uso de “*limitaciones negativas*” sino que, están orientadas a sugerir una correcta estructuración de las reivindicaciones empleando el formato preámbulo-enlace gramatical- parte característica, que conlleva a una lectura diáfana de las características técnicas allí expuestas.

Aunado a lo anterior, con relación a la reivindicación 15 se aclara que, de ninguna manera es aceptable en la oficina Colombiana la definición de un producto únicamente mediante resultados a alcanzar, ya que, la incorporación de resultados a alcanzar en las reivindicaciones solo es permisible si siempre se acompañan dichas expresiones de las características técnicas esenciales estructurales de la invención, lo cual evidentemente no ocurre en el presente capítulo reivindicatorio ni para la reivindicación 15, ni para la reivindicación independiente de producto.

Así mismo, con relación a la objeción de la reivindicación 18 y, particularmente del término “18C5” se le aclara al solicitante que no son aceptables las definiciones de productos mediante términos que corresponden a denominaciones arbitrarias de la descripción y, por lo tanto, no es aceptable la argumentación del solicitante tendiente a resaltar que dicho producto se encuentra definido en el párrafo 11 de la descripción. Lo anterior, teniendo en cuenta además que, las reivindicaciones deben ser autosuficientes, lo que implica que, de la sola lectura de estas deben extraerse todas las características técnicas esenciales de la invención, es decir que, el producto anticuerpo “18C5” debe encontrarse definido en las reivindicaciones mediante sus secuencias completas de aminoácidos características de sus regiones variables de cadena ligera o pesada o de sus seis CDR’s.

Por último, con relación a la argumentación del solicitante acerca de la objeción a la reivindicación 24 en donde señala que, la misma cumple con el requisito de claridad para las invenciones relacionadas con anticuerpos, esta oficina se permite aclararle al solicitante que el objeto de la reivindicación 24 no es un anticuerpo, sino un inmunógeno y, por lo tanto además de no encontrarse relacionado estructural o funcionalmente con

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

las reivindicaciones precedentes, no se encuentra caracterizado por su estructura completa que corresponde a su secuencia completa de aminoácidos.

Así las cosas, esta oficina se permite advertir que, el cumplimiento del artículo 30 es un requisito ineludible tal y como lo refiere la decisión 486 de la CAN y, por tal razón, su omisión por parte del solicitante se considera uno de los impedimentos para una decisión favorable de una solicitud en trámite.

En lo relativo a los argumentos del solicitante respecto a las objeciones de falta de suficiencia del capítulo reivindicatorio bajo estudio en donde señaló que: *“(.) La solicitante afirma que la invención reclamada se encuentra clara y suficientemente sustentada en el capítulo descriptivo como para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla.”*

Se aclara que, la objeción por falta de suficiencia persiste, puesto que, el solicitante no realiza ninguna modificación al capítulo reivindicatorio que permita superar lo requerido previamente en el oficio 649, por esta oficina. En este sentido se reitera al solicitante que no existe evidencia técnica concreta y explícita dentro del capítulo descriptivo para todos los posibles anticuerpos anti-transtiretina que se unan a un mismo epítipo o, compitan por la unión con el anticuerpo de referencia que comprende una cadena pesada SEQ ID NO. 81 y una cadena ligera SEQ ID NO. 87.

Así las cosas, esta oficina reitera que la invención debe estar descrita de una forma suficiente que permita a una persona del campo técnico reproducirla y asociar las modalidades reclamadas con los resultados presentados tal y como lo dispone el artículo 28 de la Decisión 486 que, al igual que los demás artículos de la norma vigente deben ser satisfechos a cabalidad.

En lo que respecta a los argumentos del solicitante acerca de las objeciones de falta de unidad de invención del capítulo reivindicatorio bajo estudio en donde afirma que: *“(...) La sociedad solicitante establece que la unidad de invención de la presente solicitud está demostrada y la reivindicación 25 no corresponde a un objeto inventivo diferente al reclamado en las restantes reivindicaciones. Simplemente, la reivindicación 24 es una modalidad de la invención en donde se reclama un inmunógeno que ayuda a producir anticuerpos contra el péptido de la transtiretina (TTR) lo cual es el propósito macro de la invención y del anticuerpo de la invención.”*

Se aclara que no es así, puesto que el objeto reclamado en la reivindicación 24 es un inmunógeno que se refiere a un polipéptido con estructura y función totalmente diferentes a las de la molécula de anticuerpo y sus productos y métodos asociados, objeto de las reivindicaciones precedentes. Lo anterior porque, no comparte ninguna característica técnica esencial estructural con el anticuerpo anti-TTR ya que, no tiene como funcionalidad la unión a antígenos, ni se define mediante regiones variables de cadena ligera o pesada.

Así las cosas, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 25 este producto amerita una búsqueda particular diferente a la de las reivindicaciones precedentes y, dicho esfuerzo administrativo adicional, requiere que el solicitante genere una solicitud divisional o restrinja su capítulo reivindicatorio a una única invención, teniendo en cuenta que, de modificar la materia estudiada en el presente oficio, debe adjuntar el recibo de pago correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad.

Finalmente, con respecto a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones de falta de novedad del capítulo reivindicatorio bajo estudio en donde sostiene que: *“(...) La sociedad solicitante establece que la presente invención se destaca de la técnica*

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

anterior citada ya que describe un anticuerpo monoclonal aislado que se une específicamente a la TTR mal plegada y no a la forma nativa de la proteína. Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende anticuerpos que se unen a un epítipo de TTR diferente del unido por 18C5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, la invención proporciona un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos mencionados.

5.4. Adicionalmente, se insiste que con las modificaciones hechas en por la solicitante en la anterior respuesta, la invención es claramente novedosa frente a D1 que el anticuerpo monoclonal está además caracterizado por una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87 específicos y no amplios como lo establece la Examinadora.

5.5. Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones 1 a 24 son nuevas frente a la invención reclamada en D1."

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar, que contrarias a las afirmaciones del solicitante el indicar en la reivindicación independiente 1 que el anticuerpo "compite por la unión a la transtiretina (TTR) humana o que se une al mismo epítipo en la TTR humana que un anticuerpo monoclonal caracterizado por una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87", no corresponde a ninguna característica técnica esencial de la materia reclamada, sino por el contrario, hace referencia a los resultados que se pretender alcanzar con la actividad de dicho anticuerpo.

Por consiguiente, se le reitera al solicitante que la reivindicación independiente de producto 1 (Radicado N° NC2020/0005583 el 27 de octubre de 2022), carece de características técnicas esenciales estructurales que definan adecuadamente el anticuerpo anti-TTR denominado 18C5 desarrollado en la presente solicitud, que conlleven a su diferenciación con el estado de la técnica. Por este motivo, la presente invención, no es nueva a la luz de las enseñanzas del documento D1.

En este punto es importante adicionar que, en vista de la reticencia del solicitante a acoger las sugerencias dispuestas en los oficios previos, esta oficina ha determinado que, las características técnicas del anticuerpo anti-TTR incluidas en las reivindicaciones dependientes 2, 6 a 11, 17 y 22 son relativas a una molécula anti-TTR definido inapropiadamente porque se refiere a las CDRs de "cadena ligera de SEQ ID NO: 87" y "cadena pesada de SEQ ID NO: 81", que no corresponden a CDRs sino a regiones variables o, se refieren a anticuerpos anti-TTR que compiten o se unen al mismo epítipo del anticuerpo VH SEQ ID NO: 81 y VL SEQ ID NO: 87 y, por lo tanto, no pueden considerarse inventivas frente a lo divulgado en el documento D1, toda vez que, se refieren a una molécula que no cumple con lo dispuesto en el artículo 30 y, por lo tanto, no es posible asociar las pruebas técnicas del capítulo descriptivo con cualquiera de las posibilidades estructurales allí incluidas.

Además, el documento D1 ya divulga el anticuerpo MFD114 que se une al péptido ALLSPYSYSTTAV (Párr. [00344]) y demuestra que dicha molécula reconoce de manera selectiva la forma monomérica sobre la forma tetramérica de TTR, pero mantiene el reconocimiento de la TTR en forma oligomérica bajo condiciones no denaturantes y, también, divulga las metodologías para obtener anticuerpos que se unen al epítipo ALLSPYSYSTTAV, que comprende los residuos 101-109 de la SEQ ID NO: 26 reclamada en la solicitud. De manera que, una persona normalmente versada en la materia seguiría

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

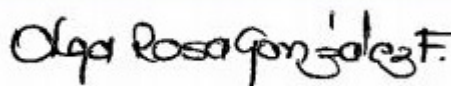
Ref. Expediente N° NC2020/0005583

las enseñanzas del documento D1 para obtener anticuerpos alternativos y llegar a la materia reclamada en la reivindicación 2 y sus dependientes. Por tal razón dicha materia no cumple con el requisito de 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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0005583				1°		2°		3°	X	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)				24	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda					1 a 23						
Palabras clave utilizadas					ANTIBODIES, TRANSTHYRETIN, TTR, SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 15, 81, 85 a 87, 91 a 93.						
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, 3 a 5, 12 a 16, 18 a 21 y 23. 2, 6 a 11, 17 y 22		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]). (Párr. [00316 - 00317]) – Ejemplo 3).			X Y	
	EP2044443		08/04/2009		-		-			A	
	US2014056904		27/02/2014		-		-				
	US9534048		03/01/2017		-		-				
	WO2015092077		25/06/2015		-		-				
	WO2016120809		04/08/2016		-		-				
	Higaki, J. N.		16/03/2016		-		-				
USPTO	US2016257737		08/09/2016		-		-			A	
STN	WO 2017140872		24/08/2017		-		-			A	
	US 20170121398		04/05/2017		-		-				
	US 20170058023		02/03/2017		-		-				
	US 20170015737		19/01/2017		-		-				



Oficio N° 13529 de 8 de agosto de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0005583

	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 .			
(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: (27/07/2023)					

