

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

Señor(a)
GENENTECH INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES DE ANTICUERPO OPTIMIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS OCULARES”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/023812.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 22 de marzo de 2018.

PRIORIDAD: US 62/475,163 del 22 de marzo 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 20 de abril de 2020, bajo el número NC2020/0004854, 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 114 del radicado N° NC2020/0004854 del 20 de abril de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones de anticuerpo para la administración de acción prolongada para el tratamiento de trastornos oculares (por ejemplo, AMD (por ejemplo, AMD húmeda), edema macular diabético (DME), retinopatía diabética (DR) y oclusión venosa retiniana (RVO)).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo y (ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido de forma covalente al anticuerpo, en donde el polímero de HA tiene un índice de polidispersión (PDI) de 1.1 o menos.

3. De la solicitud de patente

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.



Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011582 el 18 de octubre de 2019, tituló la invención como: "COMPOSICIONES DE ANTICUERPO OPTIMIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS OCULARES". Aunque el título se relaciona con el contenido en la descripción y las reivindicaciones, menciona el atributo "*optimizadas*" y la expresión "*para el tratamiento de trastornos oculares*", los cuales no son permitidos por esta Oficina o hacen referencia a materia no patentable, por lo cual se sugiere el título siguiente: "CONJUGADO DE ANTICUERPO ANTI-VEGF QUE COMPRENDE UN POLÍMERO DE ÁCIDO HIALURÓNICO".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, porque reclama un conjugado que comprende un anticuerpo y un polímero de ácido hialurónico (HA). Sin embargo, el anticuerpo se describe en términos generales, no es claro a que proteína se une ni cuáles son sus características técnicas esenciales estructurales, es decir las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan: (i) la región variable de cadena ligera (VL) y la región variable de cadena pesada (VH); (ii) la cadena pesada y ligera completas; o (iii) las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la VL y la VH. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y en consecuencia debe comprender todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales del conjugado reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante incluir dichas características técnicas esenciales estructurales y funcionales del anticuerpo en la reivindicación independiente y realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 1 a 18 no son claras, porque definen un conjugado, en términos de que este "(...) el polímero de HA tiene un PDI entre 1.0 y 1.1. (...)", "(...) el polímero de HA 15 tiene un peso molecular de alrededor de 1 megadalton (MDa) o menor (...)", "(...) HA tiene un peso molecular de entre alrededor de 150 kDa y alrededor de 200 kDa (...)", "(...) el conjugado 25 de anticuerpo tiene un radio hidrodinámico de entre alrededor de (...)", "(...) el conjugado de anticuerpo tiene una semivida ocular que aumenta respecto a un anticuerpo de referencia que no se une de forma covalente al polímero de HA", "(...) la semivida ocular aumenta al menos alrededor de 2 veces respecto (...)" o "(...) el anticuerpo de referencia es idéntico al anticuerpo del conjugado de (...)" los cuales corresponden a resultados alcanzar que dan cuenta de la actividad de este. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante definir en la reivindicación independiente el conjugado de anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales, es decir indicando el antígeno al cual se une el anticuerpo y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que lo caracteriza.
- Las reivindicaciones 1, 3 a 9, 11 a 13, 15, 16 y 68 a 78 no son claras, porque contienen los siguientes términos "*o menos*", "*alrededor de*", "*entre alrededor de*", "*de alrededor de*", "*al menos alrededor de*", "*o menor*", "*de menos de*" y "*de más de alrededor de*" los cuales son imprecisos y no permiten determinar el alcance de la solicitud. Se recomienda eliminar o reemplazar estos términos
- La reivindicación 19 carece de claridad y sustento en la descripción, porque caracteriza el anticuerpo contenido en el conjugado mediante su unión a "*una molécula biológica seleccionada del grupo que consiste en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); IL-1 β ; IL-6; IL-6R; IL-13; IL-13R; PDGF; angiopoyetina; angiopoyetina 2; Tie2;*



Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

S1P; (...). Sin embargo, la descripción no hace referencia a que el solicitante haya hecho conjugados que contengan anticuerpos de unión a las moléculas descritas en esta reivindicación. Se recomienda restringir la unión del anticuerpo hacia el antígeno VEGF en la reivindicación independiente.

- Las reivindicaciones 33 y 42 no son claras ni presenta sustento en la descripción, porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de SEQ ID NOs: 11, 40, 42, 12, 41, 46, 33, 51, 34 a 38. Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o delecciones de nucleótidos que justifique el reclamar moléculas con un 95% de identidad con respecto a las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11, 40, 42, 12, 41, 46, 33, 51, 34 a 38. 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 aminoacídica 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.
- Las reivindicaciones 66 y 67 no son claras, porque caracterizan el conjugado por la capacidad del anticuerpo anti-VEGF de inhibir la unión entre VEGF y los receptores VEGF 1 y VEGF 2, lo que corresponde a una propiedad intrínseca de los anticuerpos anti-VEGF y no corresponde a un resultado obtenido por los conjugados reivindicados sino a materia conocida en el estado de la técnica. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 91 a 95 no son claras, porque reclaman distintas mutaciones de cisteína. Sin embargo, no especifica respecto a que secuencia se realizan las mutaciones. Se recomienda incluir las secuencias para las mutaciones indicadas.
- Las reivindicaciones 100, 103, 106 a 112 no son claras ni presenta sustento en la descripción, porque hacen referencia a una composición farmacéutica que comprende un segundo agente que *“(...) se selecciona selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un agente antiangiogénico, una citocina, un antagonista de citocina, un corticosteroide, un analgésico y un compuesto que se une a una segunda molécula biológica.”*, *“(...) el antagonista de VEGF es un anticuerpo anti-VEGF, un anticuerpo del receptor anti-VEGF, una proteína de fusión del receptor de VEGF soluble, un aptámero, un DARPIn® anti- VEGF o un inhibidor de la tirosina cinasa de VEGFR.”*, *“(...) donde la proteína de fusión del receptor de VEGF soluble es aflibercept (EYLEA®).”*, *“(...) el aptámero es pegaptanib (MACUGEN®).”*, *“(...) el inhibidor de tirosina cinasa de VEGFR se selecciona del grupo que consiste en 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1- (...))”*, *“(...) la segunda molécula biológica se selecciona del grupo que consiste en IL-1β; IL-6; IL-6R; IL- 13; IL-13R; PDGF; angiopoyetina; angiopoyetina 2; Tie2; S1P; integrinas αβ3, αβ5 y α5β1; betacelulina; apelina/APJ; (...)”*, *“(...) el receptor de VEGF es VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, mbVEGFR o sVEGFR.”*, *“(...) la proteína genéticamente vinculada al riesgo de AMD se selecciona del grupo que consiste en componentes de la vía de complemento C2, (...)”* . Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya verificado o evaluado que una composición con estas características. Se sugiere al solicitante caracterizar la composición mediante características que se encuentren completamente sustentadas en la descripción.



Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

- Las reivindicaciones 103, 110, 111 y 112 no son concisas, porque reivindican materia previamente descrita en las reivindicaciones 85, 86, 99, 109 a 112. Se recomienda unificarlas.
- Las reivindicaciones 1, 97 y 98 no son concisas, porque reclaman en más de una reivindicación independiente un conjugado de anticuerpo-anti-VEGF los cuales comprenden el mismo alcance o alcances que se superponen. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y en el caso de contener otras modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 102, 103, 106, 107 y 108 no son claras, porque hacen referencia a DARPin®, LUCENTIS®, EYLEA®, MACUGEN® y DARPin® que corresponden a marcas registradas y por tanto no definen el producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere eliminar estas referencias.

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 (Radicado N° NC2019/0011582 del 18 de octubre de 2019) no presenta pruebas técnicas de un conjugado de anticuerpo y de una composición que comprenda el conjugado de anticuerpo que contengan las siguientes características: (i) se refiere específicamente a una molécula biológica seleccionada del grupo que consiste en IL-1 β ; IL-6; IL-6R; IL-13; IL-13R; PDGF; angiopoyetina; angiopoyetina 2; Tie2; S1P; integrinas $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$ y $\alpha 5\beta 1$; betacelulina; apelina/APJ; eritropoyetina; factor de complemento D; TNF α ; HtrA1; un receptor de VEGF; receptor de ST-2 y una proteína genéticamente vinculada al riesgo de AMD, en donde el receptor de VEGF es VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, mbVEGFR o sVEGFR y la proteína genéticamente vinculada al riesgo de AMD se selecciona del grupo que consiste en componentes de la vía de complemento C2, factor B, factor H, CFHR3, C3b, C5, C5a y C3a; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; IL-8; CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LPC, COL10A1 y TNFRSF10A; (ii) sustituciones, inserciones o deleciones de nucleótidos que justifique el reclamar moléculas con un 95% de identidad con respecto a las secuencias de nucleobases de SEQ ID NO: 11, 40, 42, 12, 41, 46, 33, 51, 34 a 38; (iii) un anticuerpo biespecífico que se une a una segunda molécula biológica seleccionada del grupo que consiste en IL-1 β ; interleucina 6 (IL-6); receptor de interleucina 6 (IL-6R); interleucina 13 (IL-13); receptor de IL-13 (IL-13R); PDGF; angiopoyetina; angiopoyetina 2; Tie2; S1P; integrinas $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$ y $\alpha 5\beta 1$; betacelulina; apelina/APJ; eritropoyetina; factor de complemento D; TNF α ; HtrA1; un receptor de VEGF; receptor de ST-2; y una proteína genéticamente vinculada al riesgo de degeneración macular asociada a la edad (AMD); (iv) un segundo agente contenido en la composición que se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo, un agente antiangiogénico, una citocina, un antagonista de citocina, un corticosteroide, un analgésico y un compuesto que se une a una segunda molécula biológica; y (v) conjugados que contenga HA polidispersos y todos los anticuerpos anti-VEGF (tablas 8 y 9). Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que el capítulo descriptivo evidencia únicamente pruebas técnicas para conjugados que contienen ácido hialurónico y el anticuerpo anti-VEGF G6.31AARR que comprende las regiones variables VH de SEQ ID NO: 11 y VL de SEQ ID NO: 12, la caracterización de los conjugados que contienen polímeros de diferente peso molecular, conjugados optimizados que contienen modificaciones en residuos de cisteína, la estabilidad física



Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

para el conjugado HA-G6.31. AARR y las propiedades del ácido hialurónico utilizado para la conjugación como por ejemplo el índice de refracción, el índice de polidispersión, el peso molecular promedio de los polímeros entre otros (Págs. 125-145, ejs. 1-4).

Adicionalmente, se evidencia que la solicitud no contiene un listado de secuencias en un documento aparte, como lo requiere esta Oficina.

3.4. Dibujos y secuencias (Art. 28 Decisión 486)

Listado de secuencias

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “*Listado de secuencias*” de acuerdo con el estándar ST. 25

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

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 son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es conjugados de un anticuerpo anti-VEGF y ácido hialurónico, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2011/066417 (Pág. 5, párr.[0020], pág. 4, párr. [0013], fig. 1), Altlok, E. I, et al. *PLOS ONE* (Resumen) y Altlok, E. I, et al. *Biomaterials* (Resumen).

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

Grupo inventivo 1: Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo que se une específicamente al VEGF y (ii) un polímero HA unido covalentemente al anticuerpo, en el que el polímero HA tiene un PDI de 1.1 o menos, y en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 40 o 42 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12. (reivindicaciones 1 a 23, 65 a 96, 99 a 114 (parcialmente) 24 a 27, 33 a 41, 97 (totalmente)).

Grupo inventivo 2: Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo que se une específicamente al VEGF y (ii) un polímero HA unido covalentemente al anticuerpo, en el que el polímero HA tiene un PDI de 1.1 o menos, y en donde el anticuerpo comprende (a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33, 51, 48, 49 y (b) un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34 a 38 y 50 (reivindicaciones 1 a 23, 65 a 96, 99 a 114 (parcialmente) 28 a 32, 42 a 64, 98 (totalmente)).

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.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención. En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que



Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de marzo 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	WO2011/066417	“Antibodies and conjugates for modulators of angiogenesis”	03 de junio de 2011
D2	US8703130	“Bispecific anti-VEGF/anti-ANG-2 antibodies”	22 de abril de 2014

El documento D1¹ divulga anticuerpos monoclonales dirigidos hacia VEGF conjugados a ácido hialurónico (Pág. 4, párr. [0013], pág. 9, párr. [0027], fig. 1).

El documento D2² divulga anticuerpos biespecíficos dirigidos hacia VEGF y Ang-2 que comprenden un dominio VH de SEQ ID NO: 23 y un dominio VL de SEQ ID NO: 24 (Col. 7, lns. 13-18, col. 8, lns. 15-20).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo y (ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido de forma covalente al anticuerpo, en donde el polímero de HA (...)” (Radicado N° NC2020/0004854 del 20 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D1
Un conjugado de anticuerpo que comprende	Conjugado de (Pág. 9, párr. [0027])
(i) un anticuerpo y	Un anticuerpo monoclonal (Pág. 9, párr. [0027])
(ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido de forma covalente al anticuerpo	conjugado a ácido hialurónico enlazado covalentemente (Pág. 9, párr. [0027] - Pág. 16, reiv. 8)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del conjugado de anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que divulga anticuerpos monoclonales dirigidos hacia VEGF conjugados a ácido hialurónico (Pág. 4, párr. [0013], pág. 9, párr. [0027], fig. 1), ya que el polímero reivindicado se encuentra conformado por monómeros de ácido hialurónico y se espera

¹<https://patents.google.com/patent/WO2011066417A2/en?q=WO+2011066417>.
²<https://patents.google.com/patent/US8703130B2/en?q=US+8703130>.

Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

que al medir los parámetros se obtengan los valores reivindicados. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el HA tiene un peso molecular de 1.6 MDa (Pág. 9, párr. [0027]), el anticuerpo se une a el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Pág. 9, párr. [0027]), una composición que contiene el conjugado (Pág. 16, reiv. 8) o un receptor soluble (Pág. 16, reiv. 5), inhibidores de VEGF como ranibizumab, aflibercept y pegaptanib (Pág. 2, párr. [0007]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 22, 99 a 103 y 106 a 113 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 23 consiste en: “El conjugado de anticuerpo de la reivindicación 22, en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR): (...)” (Radicado N° NC2020/0004854 del 20 de abril de 2020).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
El conjugado de unión a VEGF que comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR):	Conjugado de un anticuerpo monoclonal anti-VEGF (Pág. 9, párr. [0027])	Anticuerpo anti-VEGF que comprende (Col. 7, Ins. 13-18, col. 8, Ins. 15-20, col 44, Ins. 12-22)
(a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DYWIH (SEQ ID NO: 1);	No menciona	un dominio VH de SEQ ID NO: 23
(b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GX1TPX2GGX3X4X5YX6DSVX7X8 (SEQ ID NO: 2), en donde X1 es Ile, X2 es Ala, X3 es Tyr, X4 es Thr, X5 es Tyr, X6 es Ala, X7 es Lys, y X8 es Gly;		EVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTIS DYWIHWVRQA PGKGLEWVAGIT PAGGYTTY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCAR FV FFLPYAMDYWGQGT LTVTSS
(c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de FVFFLPYAMDY (SEQ ID NO: 3);		y (Col. 7, Ins. 13-18, col. 8, Ins. 15-20, col 44, Ins. 12-22)
(d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQX1VSTAVA (SEQ ID NO: 4), en donde X1 es Asp;		un dominio VL de SEQ ID NO: 24
(e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de X1ASFLYS (SEQ ID NO: 5), en donde X1 es Ser, y		DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITC RASQDVS TAVAWYQKQP GKAPKLLI SASFLYSGVPS RFSGSGSGTDFTLT ISSLQP EDFATYYC QQGYGNPFT FGQ GTKVEIK (Col. 7, Ins. 13-18, col. 8, Ins. 15-20, col 44, Ins. 12-22)
(f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de X1QGYGX2PFT (SEQ ID NO: 6), en donde X1 es Gln, y X2 es Ala, Asn.		
y (ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido de forma covalente al anticuerpo	conjugado a ácido hialurónico enlazado covalentemente (Pág. 9, párr. [0027], pág. 16, reiv. 8)	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 23 porque divulga anticuerpos monoclonales dirigidos hacia VEGF conjugados a ácido hialurónico (Pág. 4, párr. [0013], pág. 9, párr. [0027], fig. 1) para el

Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

tratamiento de una enfermedad causada por la neovascularización (Pág. 4, párr. [0011]), este documento también divulga la preparación del conjugado HA-mAb (Págs. 9 y 10, párr. [0030]), ensayos de interacción con el antígeno VEGF con valores de KD de 1.10 x10⁻¹⁰ M lo que demuestra un incremento en la velocidad de asociación lo que conduce a una mejora en la unión a VEGF por la unión al polímero (Págs. 11-13, párr. [0034-0040]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 23 y el conjugado de unión a VEGF divulgado en el documento D1 consiste en las secuencias de aminoácidos que caracterizan las seis regiones hipervariables CDRs de la VH y la VL del anticuerpo conjugado de la invención.

No se evidencia un efecto asociado al incluir regiones hipervariables HVR en el conjugado de unión a VEGF, porque la descripción no contiene pruebas técnicas que permitan evidenciar las ventajas de esta característica diferencial. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, ni establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado de unión a VEGF conocido en el documento D1 con el fin de obtener un conjugado alternativo?

Sin embargo, el documento D2 divulga el anticuerpo anti-VEGF denominado HuMab G6 que comprenden un dominio VH de SEQ ID NO: 23 y un dominio VL de SEQ ID NO: 24, los cuales presentan un porcentaje de identidad cercano al 98% y 100% de cobertura respecto a las SEQ ID NOs: 11 y 12 de la solicitud (ver Alineamientos 1 y 2) (Col. 7, Ins. 13-18, col. 8, Ins. 15-20).

Alineamiento 1. Alineamiento establecido entre la SEQ ID NO: 24 divulgada en el documento D1 y la secuencia de la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 12 reivindicada, obtenido a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

US20200002411A1_12      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS      60
US_8703130_B2_24      DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS      60
*****

US20200002411A1_12      RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDAATYYCQQGYGAPFTFGQGTKVEIK 107
US_8703130_B2_24      RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYGNPFTFGQGTKVEIK 107
*****

#
#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: US20200002411A1_12 100.00 98.13
2: US_8703130_B2_24 98.13 100.00
```

Alineamiento 2. Alineamiento establecido entre la SEQ ID NO: 23 divulgada en el documento D1 y la secuencia de la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 11 reivindicada, obtenido a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

US20200002411A1_11      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKLEWVAGITPAGGYTRY      60
US_8703130_B2_23      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYWIHWVRQAPGKLEWVAGITPAGGYTTY      60
                        *****

US20200002411A1_11      ADSVKGRPTISADTSKNTAYLQMRSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGLTVTVSS      120
US_8703130_B2_23      ADSVKGRPTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFVFFLPYAMDYWGQGLTVTVSS      120
                        *****

#
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
                        1: US20200002411A1_11  100.00   98.33
                        2: US_8703130_B2_23    98.33  100.00
```

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las regiones hipervariables HVR del documento D2 en el conjugado de unión a VEGF del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 23. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona ensayos de inhibición de hVEGF por la unión de los anticuerpos al receptor VEGF (Col. 56, Ins. 1-40, ej. 7). Por otro lado, se divulgan anticuerpos biespecíficos VEGF/Ang-2 los cuales demuestran constantes cinéticas con valores de K_D de 1.53×10^{-12} M (Col. 49, Ins. 10-65, ej. 2, tabla 14). Los anticuerpos pueden ser monoclonales, humanizados o quiméricos (Col. 18, Ins. 5-21, col. 30, Ins. 35-48), biespecíficos, enlazados a un fragmento Fab (Col. 18, Ins. 5-21), el cual contiene un segundo sitio de unión a ANG-2 (Col. 7, Ins. 11-18), sustituciones de cisteína dentro de las regiones VH y VL, para permitir la formación de enlaces disulfuro estables (Col. 48, Ins. 55-67).

Las reivindicaciones dependientes 24 a 27, 33 a 41, 65 a 96, 104, 105 y 114 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de unión a VEGF de la reivindicación 23, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. 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	WO2011/066417	1 a 22, 99 a 103 y 106 a 113	Novedad
		23 a 27, 33 a 41, 65 a 96, 104, 105 y 114	Nivel Inventivo
D2	US8703130	23 a 27, 33 a 41, 65 a 96, 104, 105 y 114	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.

Oficio N° **17426** de **9 de noviembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

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° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2019/0011582				Examen de patentabilidad				
				1°	X	2°	3°	Revoca
Solicitud Internacional No. PCT/US2018/023812				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 22/03/2018				
Fecha de determinación estado de la técnica 22/03/2017				Prioridad X		Presentación		
Solicitante GENENTECH INC.								
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:								
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	1 a 23, 65 a 96, 99 a 114 (parcialmente) 28 a 32, 42 a 64, 98 (totalmente)	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 27, 33 a 41, 65 a 97, 99 a 114
Palabras clave utilizadas	Conjugate and antibodies and anti-VEGF and hyaluronic acid and polydispersity index and ocular disease. SEQ ID NO: 11, 12, 40, 41 y 42 Conjugado, anticuerpos, anti-VEGF, ácido hialurónico, índice de polidispersión, enfermedades oculares, SEQ ID NO: 11, 12, 40, 41 y 42
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61P 27/02

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⁾
Lens	US7691977 US8703130	05/04/2010 22/04/2014	- 23 a 27, 33 a 41, 65 a 96, 104, 105 y 114	- (Col. 56, Ins. 1-40, ej. 7), (Col. 49, Ins. 10-65, ej. 2, tabla 14), (Col. 18, Ins. 5-21, col. 30, Ins. 35-48), (Col. 18, Ins. 5-21), (Col. 7, Ins. 11-18), (Col. 48, Ins. 55-67), (Col. 7, Ins. 13-18, col. 8, Ins. 15-20, col 44, Ins. 12-22).	A Y
Patbase	WO2017/117464 WO2014/197313 US2016/228358 WO2014/204728	06/07/2017 11/12/2014 11/08/2016 09/07/2015	- - - -	- - - -	P A A A
STNext	WO2019/169341 WO2017/100470 Altlok, E. I, et al. PLOS ONE Altlok, E. I, et al. Biomaterials	06/09/2019 15/06/2017 03/06/2016 12/03/2016	- - - -	- - - -	P A A A
Espacenet	WO2011/066417 WO2005/044853 WO2017/053807 Liang, T. S, et al. Wound Healing Society	03/06/2011 19/05/2005 30/03/2017 15/04/2010	1 a 22, 99 a 103 y 106 a 113 23 a 27, 33 a 41, 65 a 96, 104, 105 y 114 - - -	(Pág. 4, párr. [0013], pág. 9, párr. [0027], fig. 1) (Pág. 4, párr. [0011]), (Págs. 9 y 10, párr. [0030]), (Págs. 11-13, párr. [0034-0040]), (Pág. 9, párr. [0027]), (Pág. 16, reiv. 8) (Pág. 16, reiv. 5), (Pág. 2, párr. [0007]), - - -	X Y A A A
Googlepatent	US8895069 EP2440185 CZ2014150	25/11/2014 08/04/2015 20/05/2015	- - -	- - -	A A A

Oficio N° 17426 de 9 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011582

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Altiok, Eda I et al. (2016). "sFlt Multivalent Conjugates Inhibit Angiogenesis and Improve Half-Life In Vivo." <i>PloS one</i> . Vol. 11,6 e0155990. Rceuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27257918/
	Altiok, Eda I et al. (2016). "Multivalent hyaluronic acid bioconjugates improve sFlt-1 activity in vitro." <i>Biomaterials</i> . Vol. 93: 95-105. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086270/ .
	Liang, T. S et al. (2010). "Biological activities of cytokine-neutralizing hyaluronic acid-antibody conjugates." <i>Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society</i> vol. 18,3: 302-10. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412551/
(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: (21/09/2021)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	