

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 259 de 6 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004200

Señores
JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD"

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-IL-5RA"
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/RU2018/050118
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de octubre de 2018.
PRIORIDAD: RU 2017134413 3 de octubre 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 14 de abril de 2020 bajo el número NC2020/0004200, 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 no acepta las modificaciones presentadas por no cumplir con el pago de la tasa correspondiente.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de nuevos anticuerpos que se unan efectivamente a IL-5R α e inhiban la activación mediada por IL-5R α .

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo monoclonal mAb (BCD-133) completamente humano, que se une a IL-5R α humana con una afinidad comparable a la de benralisumab e inhibe la activación mediada por IL-5R α . El anti- IL-5R α BCD-133 presenta citotoxicidad mejorada dependiente de anticuerpos, permitiendo así la activación de una respuesta inmunitaria a las células que llevan el receptor de IL-5. Adicionalmente, el anticuerpo BCD-133 se une selectivamente a IL-5R α y es un inhibidor efectivo de la activación mediada por IL-5R α de células inmunocompetentes y de la inflamación específica asociada a ello.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 3 de abril de 2020 mediante radicado N° NC2020/0004200.

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 10 del radicado N° NC2020/0004200 del 3 de abril de 2020.

Oficio N° 259 de 6 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004200

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 completamente el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "ANTICUERPO MONOCLONAL QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A LA SUBUNIDAD ALFA DEL RECEPTOR DE INLEUCINA 5 (IL5-R α) E INHIBE LA ACTIVIDAD MEDIADA POR IL-5R α ".

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,

- La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento, porque reclama un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a IL-5R α , donde los dominios variables de cadena pesada y ligera, comprenden las secuencias de aminoácidos que son "al menos un 80% homólogas" a las SEQ ID NO: 3 y 8; sin embargo, de acuerdo con el capítulo descriptivo, dichas secuencias corresponden a los CDR3 de la región variable de cadena pesada y CDR3 de la región variable de cadena ligera; además, no se encuentra probada la obtención de anticuerpos que comprendan solo una región determinante de complementariedad (CDR) y que tengan la capacidad de unirse a IL5R α , puesto que la unión a esta proteína, está dada por la interacción de sus 6 CDRs. Asimismo, cabe aclarar que, el concepto de "homología" aplica en un contexto evolutivo, específicamente cuando las secuencias descienden de un ancestro común, por lo cual el término correcto sería "identidad". De igual manera, incluso reclamando estas secuencias en términos de porcentaje de identidad, dicho porcentaje contempla un sin número de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud, y que, además, podrían resultar no funcionales para la unión al antígeno. Adicionalmente, dicha caracterización no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, eliminar la referencia a porcentajes de homología o identidad y definir el anticuerpo reclamado, a partir de la secuencia de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO.) de las regiones variables de cadena pesada y ligera, o mediante sus seis CDR's de unión al antígeno.



Oficio N° 259 de 6 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004200

- Las reivindicaciones 1, 8 y 9 no son claras, porque carecen de un conector entre los dos numerales incluidos en las reivindicaciones referenciadas. Se sugiere al solicitante incluir la conjunción coordinante “y” entre dichos numerales.
- Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque, reclaman para los dominios variables de cadena pesada y ligera las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 8, sin embargo, de acuerdo con la descripción, dichas secuencias corresponden a las CDRH3 y CDRL3, respectivamente. Asimismo, las reivindicaciones 5, 7 y 9 no son claras, porque se refieren a las SEQ ID NO: 1 a 3 como las secuencias de aminoácidos que corresponden al dominio variable de cadena pesada, y las SEQ ID NO: 6 a 8 como las secuencias de aminoácidos que corresponden al dominio variable de cadena ligera, no obstante, de acuerdo con la memoria descriptiva, dichas secuencias corresponden a las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) del dominio variable de cadena pesada y ligera, respectivamente. Se sugiere al solicitante definir el anticuerpo mediante sus 6 regiones determinantes de complementariedad (CDRs), especificando que las SEQ ID NO: 1 a 3 corresponden a los HCDR1, HCDR2 y HCDR3 del dominio variable de cadena pesada, y las SEQ ID NO: 6 a 8 corresponden a los LCDR1, LCDR2 y LCDR3 del dominio variable de cadena ligera.
- Las reivindicaciones 4, 6, 8 y 10 no son claras ni concisas, porque reclaman un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a IL-5R α , donde el dominio variable de cadena pesada, y las regiones determinantes de complementariedad (CDR's) para los dominios variables de cadena pesada y ligera comprenden una secuencia de aminoácidos que es “al menos un 80% homólogas” y “al menos un 90% homólogas” a las secuencias de las SEQ ID NO: 1-3, 6-8 y 4-5. No obstante, dicho porcentaje de homología o identidad abarca un sin número de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y podrían resultar no funcionales para la unión al antígeno. Asimismo, dicha caracterización, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere eliminar la referencia a porcentajes de homología o identidad y especificar las variantes estructurales contempladas en dichos porcentajes por su SEQ ID NO., teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 9 no es concisa, dado que, es redundante y reclama de manera repetitiva los dominios variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que ya han sido referenciados en las reivindicaciones 5 y 7. Se sugiere unificar las reivindicaciones con características iguales y que se refieran a los mismos objetos.

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 3 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:

Oficio N° 259 de 6 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004200

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2008143878	"Methods of reducing eosinophil levels"	27 de noviembre de 2008

D1¹ divulga una molécula de unión a IL-5R que comprende una región que se une específicamente a IL-5R y una región Fc de inmunoglobulina, donde dicha molécula reduce el número de eosinófilos en sangre, médula ósea, tracto gastrointestinal o pulmón (Resumen).

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 1 (NC2020/0004200 del 3 de abril de 2020) se refiere a: *“Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a IL-5Rα, en donde dicho anticuerpo monoclonal comprende: 1) un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga a la secuencia de la SEC. ID NO: 3; 1) un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga a la secuencia de la SEC. ID NO: 8”*. 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 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a IL-5Rα, que comprende:	Un anticuerpo que se une específicamente a IL-5R (Pág. 13, Líneas 27 a 29).
un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga a la secuencia de la SEC. ID NO: 3;	que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y 3 (Pág. 13, Líneas 27 a 29).
un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% homóloga a la secuencia de la SEC. ID NO: 8.	

El documento D1 se considera como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una molécula de unión a IL-5R que comprende una región de unión a IL-5R y una región Fc de inmunoglobulina (Pág. 3, Líneas 7 a 9), dicha molécula corresponde al anticuerpo de unión a IL-5R denominado MEDI-563 (Pág. 13, Líneas 33 a 34), donde este se une a IL-5Rα humano con una constante de disociación (K_D) de 2,9 nM (Pág. 63, Ej. 3, Líneas 10 a 18, Fig. 10). MEDI-

¹<https://patents.google.com/patent/WO2008143878A1/en?q=WO2008143878>

Ref. Expediente N° NC2020/0004200

563 se une específicamente a un epítopo dentro del segmento B del dominio D1 de la región extracelular del IL-5Rα humano (Pág. 68, Ej. 13, Figs. 25 a 27)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-IL-5Rα divulgado en D1, consiste en que el anticuerpo monoclonal de unión a IL-5Rα reclamado en la solicitud comprende secuencias de aminoácidos al menos 80% homólogas a las secuencias de referencia para los dominios variables de cadena pesada y ligera.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, la solicitud no ha probada la obtención de un anticuerpo que comprenda solo una región determinante de complementariedad (CDR) y que tenga la capacidad de unirse específicamente a IL-5Rα, puesto que la unión al antígeno está dada por la interacción de sus 6 CDRs. Además, la solicitud tampoco ha explorado cualquier variante estructural con hasta un 80% de identidad con las secuencias de referencia para las regiones variables de cadena pesada y ligera, y las CDRs contenidas en ellas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-IL-5Rα conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, el documento D1 ya divulga métodos de producción y detección de anticuerpos monoclonales específicos mediante hibridomas, que comprende cultivar una célula de hibridoma que secreta un anticuerpo anti-IL-5Rα, donde el hibridoma se genera fusionando esplenocitos aislados de un ratón inmunizado con un antígeno no murino con células de mieloma, posteriormente se criban los hibridomas resultantes en busca de clones que secretan el anticuerpo capaz de unirse al antígeno (Pág. 21, Líneas 9 a 13). Asimismo, el documento D1 también proporciona metodologías para la obtención de anticuerpos mediante la tecnología de presentación de fagos (Pág. 21, Líneas 19 a 31).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia seguiría una metodología como la divulgada en D1, para obtener anticuerpos monoclonales que se unan específicamente a IL-5Rα alternativos a los allí divulgados y llegar así, al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la capacidad del anticuerpo MEDI-563 para mediar la ADCC de eosinófilos y basófilos *in vitro* se ve reforzada por la fucosilación (Pág. 67, Ej. 11, Líneas 5 a 15, 16 a 24; Figs. 22 a 24).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo monoclonal o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une a IL-5Rα de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008143878	1 a 10	Nivel inventivo

Oficio N° 259 de 6 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004200

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

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

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 259 de 6 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004200

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0004200		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/RU2018/050118		2 de octubre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
3 de octubre de 2017				X					
Solicitante									
JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD"									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 10					
Palabras clave utilizadas				Interleukin 5 receptor alpha subunit, IL-5RAalpha, Interleukin 5 receptor, monoclonal antibodies, eosinophil, SEQ ID NO: 1-3, 6-8.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 16/24, C12N 15/63, A61K 39/00, A61P 11/06					
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	WO2015058861	30/04/2015	-	-			A		
	US2005226867	13/10/2005	-	-			A		
	RU2280255	20/07/2006	-	-			A		
EPO	Kolbeck, R., et al.	01/06/2010	-	-			A		
	FR2783326	17/03/2000	-	-			A		
	EP1688437	09/08/2004	-	-			A		
PatBase	WO2008143878	27/11/2008	1 a 10	Pág. 13, Líneas 27 a 29; Pág. 13, Líneas 33 a 34; Pág. 63, Ej. 3, Líneas 10 a 18, Fig. 10; Pág. 68, Ej. 13, Figs. 25 a 27; Pág. 21, Líneas 9 a 13; Pág. 21, Líneas 19 a 31; Pág. 67, Ej. 11, Líneas 5 a 15, 16 a 24; Figs. 22 a 24.			Y		
STN	WO2001062907	/30/08/2001	-	-			A		
	WO2006046689	04/05/2006	-	-			A		
Google Scholar	Bagnasco, D., et al.	31/08/2017	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Kolbeck, R., et al. (2010). MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . Vol. 125, No. 6, Pp. 1344-1353.e2. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.004							
		Bagnasco, D., et al. (2017). Anti-Interleukin 5 (IL-5) and IL-5Ra Biological Drugs: Efficacy, Safety, and Future Perspectives in Severe Eosinophilic Asthma. <i>Frontiers in Medicine</i> . Vol. 4, No. 135, Pp. 1-10. Recuperado desde: https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00135							
⁽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.									
"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.					"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				

Oficio N° 259 de 6 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004200

“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.	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: 28/11/2021	
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero	