

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

Señor(a)
HUMABS BIOMED SA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN A DIFERENTES EPÍTOPOS DEL VIRUS DEL ZIKA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/073489

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de agosto de 2018.

PRIORIDAD: EP PCT/EP2017/071891 31 de agosto 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 9 de febrero de 2022, bajo el número NC2020/0002060, 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 45 del radicado N° NC2020/0002060 del 9 de febrero de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar anticuerpos multiespecíficos, altamente específicos que neutralicen potentemente el virus del Zika (ZIKV) que eliminen o minimicen la generación de mutantes de escape del ZIKV.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos biespecíficos, y fragmentos de unión al antígeno de estos, que se unen específicamente a epítopos distintos del virus del Zika (ZIKV).

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0002060 del 9 de febrero de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud,

Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

se acepta el título siguiente: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN A DIFERENTES EPÍTOPOS DEL VIRUS DEL ZIKA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara debido a que no define un anticuerpo multiespecífico aislado o fragmento de unión al antígeno de este en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales, es decir mencionando en primer lugar, que el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico que se une al dominio III de la proteína de la envoltura del virus del Zika (EDIII), al dominio II de la proteína de envoltura del virus Zika (EDII) o a un epítipo cuaternario que se muestra en un virión infeccioso ZIKV. En segundo lugar, se debe mencionar la estructura aminoácida completa que caracteriza cada uno de los dos dominios de unión a cada epítipo. En este sentido cada dominio de unión se debe definir en términos de las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que representan la región variable de la cadena pesada (VH) y la región variable de la cadena ligera (VL); o a partir de la estructura aminoácida de la cadena pesada y la cadena ligera completas; o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDRs comprendidas en la VH y la VL. Se le recuerda al solicitante que, una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere al solicitante incluir en la reivindicación independiente dichas características técnicas esenciales.
- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción que permita reclamar un anticuerpo multiespecífico aislado, o un fragmento de unión a antígeno de este que se une específicamente a distintos epítopos del virus del Zika, en razón a que, dicha definición abarca un sin número de moléculas de anticuerpo que comprenden múltiples dominios de unión a diferentes epítopos del virus del Zika, los cuales no han sido contemplados ni explorados en la solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de unirse específicamente a distintos epítopos del virus del Zika y, neutralizar la infección generada por dicho virus. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas de anticuerpo producidas, de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 2 no es clara porque define un anticuerpo multiespecífico en términos de los resultados que se pretenden alcanzar que dan cuenta de la actividad de este, dado que se indica que dicho anticuerpo “*neutraliza la infección por el virus del Zika*”. Por lo tanto, la reivindicación incluiría 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 exclusivamente el anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- Las reivindicaciones 28, 29, 31 y 33 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo multiespecífico reclamado. Sin

Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

embargo, en la descripción no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o delección de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas entre un 70% y 99% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos mencionadas en dichas reivindicaciones. Además, se le aclara al solicitante que no es factible reclamar una variante funcional de una región variable VH o VL de un anticuerpo, que tenga al menos entre el 70% y 85% de identidad con respecto a una secuencia de aminoácidos de referencia, dado que, estas definiciones pueden incluir variantes no funcionales incapaces de reconocer y unirse al antígeno de interés. 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 las secuencias aminoácidas exactas a las que se refieren, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la solicitud.

- Las reivindicaciones 28, 29, 31 y 33 no son claras porque el término “*al menos*” es impreciso y no limita el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 43 no es clara porque menciona que la composición farmacéutica “*se proporciona como un producto de dosis única*”, lo cual involucra elementos relacionados con un método de tratamiento, el cual está exceptuado de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 lit (d). Se le sugiere al solicitante eliminar dicha referencia.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 9 - Radicado N° NC2020/0002060 del 26 de febrero de 2020), no presenta evidencia técnica concreta y explícita que permita reclamar “*cualquier*” anticuerpo multiespecífico aislado que se una a “*cualquier*” epítipo del virus del Zika caracterizado por “*cualquier*” formato de anticuerpo y, que además comprenda “*cualquier*” estructura aminoácida para sus sitios de unión a un antígeno de interés. En este sentido, se le aclara al solicitante que la memoria descriptiva presenta únicamente evidencia técnica de la generación del anticuerpo biespecífico FIT-Ig (designado aquí FIT-1) con ZKA190 en el exterior y ZKA185 en las posiciones Fab internas (FIGURA 19E) y su efectividad sobre la enfermedad del ZIKV en un modelo de infección testicular en ratones AG129 (Ejemplos 11 a 16).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de febrero de 2020 que corresponde a la fecha de presentación nacional.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:



Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación	Fecha de prioridad
D1	CO NC2019/0001111	“Anticuerpos nuevos que se unen específicamente a los epítomos del virus del ZIKA y usos de los mismos”	5 de febrero de 2019	13 de julio de 2016

El documento D1¹ divulga anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen específicamente a epítomos del virus del Zika (“ZIKV”, por sus siglas en inglés). Dichos anticuerpos (i) neutralizan potencialmente la infección del virus del Zika (ZIKV) o (ii) se dirigen contra la proteína no estructural 1 (“NS1”, por sus siglas en inglés) de ZIKV y se pueden usar como diagnóstico (Pág. 1, líneas 5 a 9).

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

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un anticuerpo multiespecífico aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, caracterizado porque se une específicamente a distintos epítomos del virus del Zika, en donde el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende un sitio de unión a epítopo que comprende secuencias de aminoácidos de CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y secuencias de aminoácidos de CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) según SEQ ID NO: 19 - 23 y 25, respectivamente; o (ii) según SEQ ID NO: 19 – 22 y 24 – 25, respectivamente”* (Radicado N° NC2020/0002060 del 9 de febrero de 2022).

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

Características esenciales	D1
Anticuerpo multiespecífico aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.	Anticuerpo multiespecífico (Pág. 4, líneas 11 y 12 - Pág. 8, líneas 3 a 8).
Se une específicamente a distintos epítomos del virus Zika.	Se unen a epítomos de ZIKV (Pág. 4, líneas 11 y 12).
El anticuerpo comprende secuencias de aminoácidos de CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y secuencias de aminoácidos de CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) según SEQ ID NO: 19 - 23 y 25, respectivamente; o (ii) según SEQ ID NO: 19 – 22 y 24 – 25.	El anticuerpo comprende secuencias de aminoácidos de CDRH1, CDRH2 y CDRH3 y secuencias de aminoácidos de CDRL1, CDRL2 y CDRL3 (i) según SEQ ID NO: 19 - 23 y 25, respectivamente; o (ii) según SEQ ID NO: 19 – 22 y 24 – 25 (Págs. 29 a 31, Tablas 1 y 2).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del anticuerpo multiespecífico de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que divulga anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos que se unen específicamente a los epítomos del virus del Zika. Dichos anticuerpos son (i) altamente potentes para neutralizar el virus del Zika, si se dirigen a un sitio antigénico de la proteína envoltente (E) del virus del Zika o a un epítopo cuaternario del ZIKV, o (ii) son útiles en el diagnóstico de la infección por el virus del Zika, si se dirigen a la proteína NS1 del virus del Zika. Estos anticuerpos son deseables, ya que sólo se requieren pequeñas cantidades de los anticuerpos para neutralizar el virus del Zika (Pág. 13, líneas 28 a 34). En algunas modalidades se indica que los fragmentos de anticuerpos de la invención pueden impartir interacciones monovalentes o multivalentes y estar contenidos en diversas estructuras. Por ejemplo, las moléculas scFv se pueden sintetizar para crear un “triacuerpo” trivalente o un “tetracuerpo” tetravalente. Las moléculas scFv pueden incluir

¹<http://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=637689621414154374>

Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

un dominio de la región Fc que da como resultado minicuerpos bivalentes. Además, las secuencias de la invención pueden ser un componente de moléculas multiespecíficas en las que las secuencias de la invención se dirigen a los epítomos de la invención y otras regiones de la molécula se unen a otros objetivos (Pág. 62, líneas 36 y 37 – Pág. 63, líneas 1 a 6). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Asimismo, el documento D1 divulga que los anticuerpos de la invención pueden ser de cualquier isotipo (por ejemplo, IgA, IgG, IgM, es decir, una cadena pesada α , γ o μ), pero preferiblemente serán IgG. Dentro del isotipo de IgG, los anticuerpos pueden ser subclases de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, por lo que se prefiere IgG1. Los anticuerpos de la invención pueden tener una cadena ligera κ o λ . Preferiblemente, el anticuerpo de acuerdo con la invención, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es un anticuerpo purificado, un anticuerpo monocatenario, un fragmento Fab, Fab', F(ab')₂, Fv o scFv (Pág. 7, líneas 7 a 13). Agregado a lo anterior, se menciona que el resto Fc de un anticuerpo de la invención comprende una sustitución en las posiciones CH2 4, CH2 5, o ambas. En general, el aminoácido en las posiciones 4 y 5 de CH2 de las IgG1 e IgG3 de tipo silvestre es una leucina ("L"). Preferiblemente, el anticuerpo de acuerdo con la invención comprende un aminoácido en la posición CH2 4, CH2 5, o ambas, que no es una L. Más preferiblemente, el anticuerpo de acuerdo con la invención comprende una alanina ("A") en la posición CH2 4, o CH2 5, o ambas (Pág. 25, líneas 3 a 9). Más preferiblemente, el anticuerpo de acuerdo con la invención comprende tanto una sustitución CH2 L4A como una sustitución CH2 L5A. Aunado a lo anterior, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se une al dominio III de la proteína envolvente del virus del Zika ("EDIII", por sus siglas en inglés, también denominado "DIII") (Pág. 25, líneas 20 a 22).

Por otro lado, el documento D1 divulga en realizaciones particulares los anticuerpos anti-ZIKV denominados ZKA190 y ZKA185, los cuales comprenden las CDRH1-3 caracterizadas por las SEQ ID NO: 1 a 3 y SEQ ID NO: 19 a 21 respectivamente; y las CDRL1-3 caracterizadas por las SEQ ID NO: 4 a 7 y SEQ ID NO: 22 a 25 respectivamente (Págs. 29 a 31, Tablas 1 y 2). Dichas secuencias de aminoácidos presentan 100% de identidad y cobertura con respecto a las SEQ ID NO: 1 a 3 y SEQ ID NO: 19 a 21 que caracterizan respectivamente las CDRH1-3 de los anti- ZIKV denominados ZKA190 y ZKA185 reivindicados; y con respecto a las SEQ ID NO: 4 a 7 y SEQ ID NO: 22 a 25 que caracterizan respectivamente las CDRL1-3; de los anti- ZIKV denominados ZKA190 y ZKA185 reivindicados (ver alineamientos 1 y 2).

- **Anti-ZIKV (ZKA190)**

Región variable de cadena pesada (VH)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

	CDR-H1	CDR-H2	
SOLICITUD_S8	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWRQAPGKGLEWVAV	ISYEGSNKYY	60
D1_S8	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWRQAPGKGLEWVAV	ISYEGSNKYY	60

	CDR-H3		
SOLICITUD_S8	ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTQYYDTTGYEYRGLEYFGYW		120
D1_S8	ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTQYYDTTGYEYRGLEYFGYW		120

SOLICITUD_S8	GQGTLVTVSS 130		
D1_S8	GQGTLVTVSS 130		

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

```
#
#
1: SOLICITUD_S8      100.00   100.00
2: D1_S8             100.00   100.00
```

Región variable de cadena ligera (VL)

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S9      CDR-L1      CDR-L2      60
D1_S9             EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKRGQAPRLLIYDASSRATGIP 60
                  EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKRGQAPRLLIYDASSRATGIP
                  *****

SOLICITUD_S9      CDR-L3      108
D1_S9             DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRSRWTFGQGTKVEIK 108
                  DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGRSRWTFGQGTKVEIK 108
                  *****

# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: SOLICITUD_S9      100.00   100.00
2: D1_S9             100.00   100.00
```

Alineamiento 1. Establecido entre las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 8 y 9 respectivamente del anticuerpo anti-ZIKV (ZKA190) divulgado en D1 y las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 8 y 9 respectivamente del anticuerpo anti-ZIKV (ZKA190) reivindicado. Herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

- Anti-ZIKV (ZKA185)

Región variable de cadena pesada (VH)

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

D1_S26      CDR-H1      CDR-H2      60
SOLICITUD_S26 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYSFTSYWITWVRQMPGKGLEWMAKFDPSDSQTNY 60
              EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKSGSYSFTSYWITWVRQMPGKGLEWMAKFDPSDSQTNY
              *****

D1_S26      CDR-H3      120
SOLICITUD_S26 SPSFGQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRYCSSSSCYVDNWGQGTLVITF 120
              SPSFGQGHVTISVDKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRYCSSSSCYVDNWGQGTLVITF
              *****

D1_S26      S      121
SOLICITUD_S26 S      121
              *
```

```
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: D1_S26      100.00   100.00
2: SOLICITUD_S26 100.00   100.00
```

Región variable de cadena ligera (VL)

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S27      CDR-L1      CDR-L2      60
D1_S27             SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPNKFAYWYRQKSGQAPVLVIYEDNKRPSGIPER 60
                  SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDALPNKFAYWYRQKSGQAPVLVIYEDNKRPSGIPER
                  *****

SOLICITUD_S27      CDR-L3      109
D1_S27             FSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYHCYSTDSSSNPLGVFGGGTKLTVL 109
                  FSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYHCYSTDSSSNPLGVFGGGTKLTVL 109
```

Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

```
*****
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: SOLICITUD_S27 100.00 100.00
2: D1_S27        100.00 100.00
```

Alineamiento 2. Establecido entre las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 26 y 27 respectivamente del anticuerpo anti-ZIKV (ZKA185) divulgado en D1 y las secuencias de aminoácidos que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 26 y 27 respectivamente del anticuerpo anti-ZIKV (ZKA185) reivindicado. Herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

Finalmente, el documento D1 divulga una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo que se unen específicamente a los epítomos del virus del Zika (Pág. 51, líneas 32 a 37 – Pág. 52, líneas 1 a 8); el vector de expresión que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención (Pág. 57, líneas 19 a 22); las células que expresan el anticuerpo, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con la invención; y/o que comprenden el vector de acuerdo con la invención (Pág. 58, líneas 10 a 12); los métodos de producción del anticuerpo que se unen específicamente a los epítomos del virus del Zika (Pág. 61, líneas 29 a 37); las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los siguientes: (i) el anticuerpo, o el fragmento de anticuerpo del mismo, de acuerdo con la invención; (ii) el ácido nucleico que codifica el anticuerpo, o fragmentos de anticuerpo, de acuerdo con la invención; (iii) el vector que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la invención; y/o (iv) la célula que expresa el anticuerpo de acuerdo con la invención o que comprende el vector de acuerdo con la invención; y kit de partes que comprende el anticuerpo, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con la invención o la composición de acuerdo con la invención (Pág. 110, líneas 29 a 32).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14, 17 a 24, 27, 34 a 45 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6. 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	CONC2019/0001111	1 a 14, 17 a 24, 27, 34 a 45	Novedad

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado No NC2020/0002060 del 9 de febrero de 2022).

El solicitante argumenta que “El examinador señala que la reivindicación 1 no es clara porque no incluye las características técnicas estructurales y funcionales del anticuerpo de la invención. Frente a lo anterior, amablemente me permito señalar que la reivindicación 1 ha sido modificada a fin de incluir las secuencias de aminoácidos de las seis CDRs del anticuerpo de la invención. En consecuencia, la objeción planteada al respecto ha sido superada por las modificaciones introducidas en el conjunto de reivindicaciones”.

Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, la reivindicación independiente 1 modificada, aun no cumplen en su totalidad con los requisitos de claridad y sustento establecidos en el Art. 30 D 486. En este sentido, se le reitera al solicitante, en primer lugar, que dicha reivindicación independiente pretende reclamar un anticuerpo multiespecífico, que se une específicamente a distintos epítomos del virus del Zika, en términos de un único dominio de unión a antígeno derivado del anticuerpo anti-Zika ZKA185, lo cual abarca un sinnúmero de moléculas de anticuerpo que comprenden múltiples dominios de unión a diferentes epítomos del virus del Zika, que podrían incluir, a manera de ejemplo, moléculas de anticuerpos triespecíficas o tetraespecíficas las cuales no han sido contempladas ni exploradas en la solicitud y, resultan especulativas frente a su capacidad de unirse específicamente a distintos epítomos del virus del Zika y neutralizar la infección generada por dicho virus. En este punto, se le reitera al solicitante que la descripción evidencia en particular la generación del anticuerpo biespecífico FIT-Ig (designado aquí FIT-1) con ZKA190 en el exterior y ZKA185 en las posiciones Fab internas (FIGURA 19E) y su efectividad sobre la enfermedad del ZIKV en un modelo de infección testicular en ratones AG129 (Ejemplos 11 a 16). En consecuencia, el objeto reclamado en la reivindicación independiente carece de sustento de acuerdo con lo soportado en la descripción.

Por otro lado, esta Oficina se permite reiterar que la reivindicación independiente modificada carece de claridad, en razón a que no define la molécula de anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas. En este sentido, se debe indicar, en primer lugar, que el anticuerpo multiespecífico es un anticuerpo biespecífico que se une al dominio III de la proteína de la envoltura del virus del Zika (EDIII), al dominio II de la proteína de envoltura del virus Zika (EDII) o a un epítopo cuaternario que se muestra en un virión infeccioso ZIKV. En este punto, vale decir, que el afirmar que el anticuerpo “se une específicamente a distintos epítomos del virus del Zika”, resulta en una expresión imprecisa que no permite establecer con precisión, la característica técnica funcional de la molécula de anticuerpo reclamada. En segundo lugar, se le reitera al solicitante, que es indispensable mencionar la estructura aminoácida completa que caracteriza cada uno de los dos dominios de unión a cada epítopo, los cuales como se demuestra en el capítulo descriptivo son derivados de los anticuerpos anti-Zika ZKA185 y ZKA190 (Anticuerpo biespecífico FIT-1). También, sería factible definir en la reivindicación independiente el anticuerpo biespecífico en términos de la estructura aminoácida de un primer dominio de unión fijo derivado del anticuerpo anti-Zika ZKA185; y de la estructura aminoácida de un segundo dominio de unión derivado de los anticuerpos anti-Zika ZKA230, ZKA78 y ZKA64. Finalmente, cabe resaltar que cada dominio de unión a un epítopo de interés, se debe definir en términos de las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que representan la región variable de la cadena pesada (VH) y la región variable de la cadena ligera (VL); o a partir de la estructura aminoácida de la cadena pesada y la cadena ligera completas; o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDRs comprendidas en la VH y la VL.

Argumentos con respecto a la suficiencia de la descripción.

El solicitante manifiesta que *“El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de forma suficientemente completa para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, y señala que la solicitud únicamente proporciona información sobre la generación de los anticuerpos ZKA64, ZKA185, ZKA230, ZKA190, ZKA78.*



Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

Frente a lo anterior, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio se ha restringido al anticuerpo ZKA185, el cual ha sido definido de acuerdo a las secuencias de sus CDRs.

En consecuencia, la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio se relaciona claramente con lo divulgado en la memoria descriptiva, y, por lo tanto, esta sí presenta toda la información necesaria para reproducir la invención tal como se reivindica. De esta manera, amablemente solicito que se de por superada la objeción a este respecto”.

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que la objeción por Art. 28 lit. (e) se mantiene, dado que, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 9 - Radicado N° NC2020/0002060 del 26 de febrero de 2020), no presenta evidencia técnica concreta y explícita que permita reclamar “cualquier” anticuerpo multiespecífico aislado que se una a “cualquier” epítipo del virus del Zika caracterizado por “cualquier” formato de anticuerpo y, que además comprenda “cualquier” estructura aminoácida para sus sitios de unión a un antígeno de interés. En este sentido, se le reitera al solicitante que la memoria descriptiva presenta únicamente evidencia técnica de la generación del anticuerpo biespecífico FIT-Ig (designado aquí FIT-1) con ZKA190 en el exterior y ZKA185 en las posiciones Fab internas (FIGURA 19E) y su efectividad sobre la enfermedad del ZIKV en un modelo de infección testicular en ratones AG129 (Ejemplos 11 a 16).

Argumentos respecto a la Novedad de la presente solicitud.

El solicitante afirma que “En particular, se hace notar que D1 no revela un anticuerpo multiespecífico que se una a distintos epítipos del virus del Zika y que incluya las seis CDR de ZKA185. El anticuerpo de la nueva reivindicación 1 se une específicamente al epítipo de ZKA185 y a un epítipo distinto del virus del Zika.

Por el contrario, D1 es totalmente silencioso con respecto a tales anticuerpos. D1 solo divulga de manera genérica que los sitios de unión de anticuerpos de D1 pueden incluirse en moléculas multiespecíficas, pero D1 no dice nada acerca de que dichas moléculas multiespecíficas sean anticuerpos que se unen a distintos epítipos del virus del Zika. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones modificadas es nuevo respecto a la divulgación de D1”.

Al respecto, esta Oficina se permite manifestar que, la objeción por Novedad se mantiene, debido a que, la reivindicación independiente 1 modificada, no define un anticuerpo multiespecífico aislado o fragmento de unión al antígeno de este en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, tal y como se ha manifestado en detalle a lo largo del presente Oficio. Aunado a lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que, debido a la amplitud del objeto reclamado en la reivindicación independiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada y distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Además, la presente solicitud no contempla, al igual que el documento D1, una modalidad específica que permita reclamar cualquier anticuerpo multiespecífico aislado que se una a cualquier epítipo del virus del Zika caracterizado por un único dominio de unión antígeno derivado del anticuerpo anti-Zika ZKA185. En consecuencia, las enseñanzas del documento D1 relacionadas con la posibilidad de generar moléculas de anticuerpo multiespecíficas que se unen a diferentes epítipes del virus del Zika que comprenden las secuencias de aminoácidos de los dominios de unión a antígeno derivados del anticuerpo anti-Zika ZKA185, ZKA190, ZKA230, ZKA78 y ZKA64 (Pág. 4, líneas 11 y 12 - Pág. 8, líneas 3 a 8



Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

- Págs. 29 a 31, Tablas 1 y 2 - Pág. 62, líneas 36 y 37 – Pág. 63, líneas 1 a 6) contemplan el mismo alcance de la actual reivindicación independiente modificada, y por consiguiente, la afectación por novedad es completamente pertinente. Así las cosas, nuevamente esta Oficina advierte que mientras la reivindicación independiente de producto no defina la molécula de anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, no será posible evaluar la novedad de la materia reclamada.

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° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0002060				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/073489				31 de agosto de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
26/02/2020									X		
Solicitante											
HUMABS BIOMED SA											
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 45						
Palabras clave utilizadas					Multispecific antibodies, specifically bind to Zika virus epitopes, anti-ZIKV, bispecific anti-ZIKV, SEQ ID NO: 1 a 9, 19 a 27, prophylaxis and treatment of ZIKV infection.						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda					CIP: C07K 16/10, A61K 39/00						
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 NC2018/0001534	16/02/2018	-	-						A	
	CO NC2018/0010874	10/10/2018	-	-						A	
	CO NC2019/0000968	31/01/2019	-	-						A	
	CO NC2019/0001111	05/02/2019	1 a 14, 17 a 24, 27, 34 a 45	(Pág. 4, líneas 11 y 12 - Pág. 8, líneas 3 a 8). (Pág. 7, líneas 7 a 13). (Pág. 13, líneas 28 a 34). (Pág. 25, líneas 20 a 22). (Págs. 29 a 31, Tablas 1 y 2). (Pág. 57, líneas 19 a 22). (Pág. 61, líneas 29 a 37). (Pág. 62, líneas 36 y 37 – Pág. 63, líneas 1 a 6). (Pág. 110, líneas 29 a 32).						X	
	CO NC2019/0003759	12/04/2019	-	-						A	
ISA/EPO	Lianpan D. <i>et al.</i> , 2016	11/05/2016	-	-						A	
	Barba-Spaeth G. <i>et al.</i> , 2016	08/2016	-	-						A	
	Stettler K. <i>et al.</i> , 2016.	14/07/2016	-	-						A	
Patbase	CN105954512	21/09/2016	-	-						A	
	CN106279409	04/01/2017	-	-						A	
	US20170014502	09/01/2017	-	-						A	
	CN106841601	13/06/2017	-	-						A	

Oficio N° 2293 de 23 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0002060

	CN106885903	23/06/2017	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Lianpan D. <i>et al.</i> , 2016. Structures of the Zika Virus Envelope Protein and Its Complex with a Flavivirus Broadly Protective Antibody. Cell Host & Microbe, 20160501 Elsevier, NL. Vol: 19, Nr: 5, Page(s): 696 – 704.				
	Barba-Spaeth G. <i>et al.</i> , 2016. Structural basis of potent Zika-dengue virus antibody cross-neutralization. Nature Macmillan Journals Ltd., etc, London. Vol: 536, Nr: 7614, Page(s): 48 – 53.				
	Stettler K. <i>et al.</i> , 2016. Specificity, cross-reactivity and function of antibodies elicited by Zika virus infection. Science, 20160819 American Association for the Advancement of Science, US Source info:Vol: 353, Nr: 6301, Page(s): 823 – 826.				
(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: 18/02/2022					