

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

Señores
GILEAD SCIENCES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS QUE SE DIRIGEN AL GP120 DE VIH Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/040342

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de julio de 2019.

PRIORIDADES: US 62/693,642 3 de julio de 2018.

US 62/810,191 25 de febrero de 2019.

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 3 de noviembre de 2023 bajo el número NC2023/0015042, 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 consiste en la necesidad de desarrollar nuevos anticuerpos anti-VIH con propiedades ventajosas adecuadas para usos terapéuticos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de complementariedad VH 1-3 (CDR 1-3) y (ii) una región variable de la cadena ligera (VL) que comprende las CDR VL 1-3, en donde las CDR VH 1-3 y CDR VL 1-3 tienen las secuencias expuestas en: (i) SEQ ID NOs.: 159, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (ii) SEQ ID NOs.: 137, 160, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (iii) SEQ ID NOs.: 137, 161, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (iv) SEQ ID NOs.: 137, 162, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (v) SEQ ID NOs.: 137, 163, 139, 140, 141, y 142, respectivamente; (vi) SEQ ID NOs.: 137, 138, 164, 140, 141, y 142, respectivamente; (vii) SEQ ID NOs.: 159, 138, 164, 140, 141, y 142, respectivamente; (viii) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 165, y 142, respectivamente; (ix) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 166, y 142, respectivamente; (x) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 167, y 142, respectivamente; (xi) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 168, y 142, respectivamente; (xii) SEQ ID NOs.: 137, 138, 154, 140, 141, y 142, respectivamente; o (xiii) SEQ ID NOs.: 137, 138, 139, 140, 141, y 142, respectivamente.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 3 de noviembre de 2023 mediante radicado N° NC2023/0015042.

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

4. Excepción de Patentabilidad

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

“No serán patentables:

(...) c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; (...)”

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

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 12 no es patentable según el literal c) del artículo 20, toda vez que, reclama una célula vegetal.

El objeto de las reivindicaciones 14 a 16 no es patentable conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20, ya que, aunque el preámbulo se refiere a un anticuerpo o composición farmacéutica, la parte caracterizante comprende la administración a un sujeto de dicho anticuerpo o composición.

5. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 14 a 16 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que, si bien el preámbulo menciona un anticuerpo o composición, se reclama el uso de dichos productos en un método de tratamiento.

6. De la solicitud de patente

6.1. 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0016559 el 11 de septiembre de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “ANTICUERPOS QUE SE DIRIGEN AL GP120 DE VIH Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”.

6.2. 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. (...)”

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 carece de sustento porque no hay evidencia de la obtención de anticuerpos que comprendan todas las combinaciones de CDRs junto con los porcentajes de sialilación reclamados. La descripción únicamente refiere que los anticuerpos “A-1” y “1.52.64-1” presentan el contenido de ácido siálico reivindicado (Ejemplo 14 y 15). Se sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de los anticuerpos obtenidos y probados en la descripción.

La reivindicación 2 no es clara porque la SEQ ID NO: 473 no tiene ninguna secuencia asociada y aparece con el código “000” en el listado de secuencias. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 2 no es clara porque es dependiente de la reivindicación 1, pero las SEQ ID NO: 220, 465, 471 y 478 no comprenden ninguna de las secuencias de CDR1 de cadena pesada reclamadas en la reivindicación 1. Asimismo, las SEQ ID NO: 258 y 259 no comprenden ninguna de las secuencias de CDR2 de cadena ligera reclamadas en la reivindicación 1. La SEQ ID NO: 569 tampoco comprende la CDR1 de cadena ligera (SEQ ID NO: 140) mencionada en la reivindicación independiente. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.

La reivindicación 5 no es clara porque presenta un error de redacción: “*residuos de ácido siálico. residuos ácidos*”. Se sugiere realizar los ajustes pertinentes.

Las reivindicaciones 8 y 10 no son claras porque mencionan “*Error! Reference source not found.a*”. Se sugiere hacer las correcciones respectivas.

La reivindicación 9 no es clara ni concisa porque comprende múltiples combinaciones de agentes que pueden hacer parte de la composición reclamada y no los define mediante características técnicas estructurales, sino mediante un resultado a alcanzar, según la expresión “*compite con (...)*”, lo que impide determinar con certeza el alcance de la reivindicación e incluiría todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere definir los agentes mediante características técnicas estructurales.

La reivindicación 13 no es clara porque la expresión “*adecuada para administración a un sujeto humano*” hace referencia a materia no patentable. Se sugiere eliminar dicha expresión.

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

7. Determinación del Estado de la Técnica

El contenido de las reivindicaciones no corresponde con el de la prioridad invocada. La característica “*en las que al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos el 90%, o más, de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados*”, no es nombrada en la solicitud 62/693,642 sobre la cual se reivindica prioridad, por consiguiente, la fecha de determinación del estado de la técnica, para la materia tal como se reivindica, corresponderá a la fecha de presentación de la prioridad 62/810,191, es decir, 25 de febrero de 2019.

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

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 2012/158948	"Human immunodeficiency virus neutralizing antibodies and methods of use thereof"	22 de noviembre de 2012
D3	van de Bovenkamp, et al., <i>Journal of immunology</i>	"The Emerging Importance of IgG Fab Glycosylation in Immunity"	15 de febrero de 2016

D1¹ divulga anticuerpos ampliamente neutralizantes que se dirigen a epítomos del virus de inmunodeficiencia humana o VIH. También divulga composiciones que comprenden los anticuerpos, su uso en la profilaxis y métodos para el diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH (Resumen).

D3² divulga un resumen sobre las características estructurales de los glicanos Fab de IgG, la glicosilación Fab durante condiciones fisiológicas y patológicas, la influencia de la glicosilación Fab en la función del IgG y la modulación inmune (Pág. 1435, Col. Der., Párr. 1).

8. 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.

8.1. 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 (NC2023/0015042 del 3 de noviembre de 2023) se refiere a: *"Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH1), comprendiendo el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (...)"*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH1), comprendiendo el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo	Un anticuerpo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de inmunodeficiencia humana que comprende (Pág. 1, líneas 12 a 15)	La sialilación en la región Fab puede aumentar la semivida de los anticuerpos (Pág. 1438, Col. Izq., Párrs. 2 y 3)
(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de complementariedad VH 1-3 (CDR 1-3) y (ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende las CDR 1-3 de VL, en donde las CDR 1-3 de VH y las CDR 1-3 de VL tienen las secuencias	Una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 387, que es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 182 reclamada en la solicitud y comprende las CDRs de SEQ ID NO: 137, 138 y 139 reivindicadas (ver alineamiento 1) (Pág. 87, Tabla A)	

1 <https://patents.google.com/patent/WO2012158948A1/en?q=WO2012158948>
2 van de Bovenkamp, F. S., Hafkenscheid, L., Rispens, T., & Rombouts, Y. (2016). The Emerging Importance of IgG Fab Glycosylation in Immunity. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 196(4), 1435–1441. Recuperado desde: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502136>



Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

expuestas en: (i) SEQ ID NO: 159, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente; (ii) SEQ ID NO: 137, 160, 139, 140, 141 y 142, respectivamente; (iii) SEQ ID NO: 137, 161, 139, 140, 141 y 142, respectivamente; (iv) SEQ ID NO: 137, 162, 139, 140, 141 y 142, respectivamente; (v) SEQ ID NO: 137, 163, 139, 140, 141 y 142, respectivamente; (vi) SEQ ID NO: 137, 138, 164, 140, 141 y 142, respectivamente; (vii) SEQ ID NO: 159, 138, 164, 140, 141 y 142, respectivamente; (viii) SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 165 y 142, respectivamente; (ix) SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 166 y 142, respectivamente; (x) SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 167 y 142, respectivamente; (xi) SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 168 y 142, respectivamente; (xii) SEQ ID NO: 137, 138, 154, 140, 141 y 142, respectivamente, o (xiii) SEQ ID NO.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente,	y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 558, que es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 223 reclamada en la solicitud y comprende las CDRs de SEQ ID NO: 140, 141 y 142 reivindicadas (ver alineamiento 2) (Pág. 103, Tabla B)	
y en las que al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos el 90%, o más, de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados.	No menciona	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de inmunodeficiencia humana que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 387 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 558 (Pág. 87, Tabla A, Pág. 103, Tabla B), las cuales son 100% idénticas a las SEQ ID NO: 182 y 223 reclamadas en la solicitud, respectivamente, tal como se evidencia en los alineamientos 1 y 2. Asimismo, las SEQ ID NO: 387 y 558 comprenden las CDRs de SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 141 y 142 reivindicadas en la solicitud. En modalidades particulares, el documento divulga el anticuerpo 3BNC117 que demostró un IC₈₀ de neutralización en un grupo combinado de 14 virus de 0.5 µg/ml (Pág. 46, Ejemplo 5, líneas 1 a 6, Pág. 120, Tabla 4a, Pág. 124, Tabla 4e, Pág. 129, Tabla 5b).



Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
W02012158948_387  QVQLQLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNN  60
W02020010107_182  QVQLQLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNN  60
*****

W02012158948_387  PRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVGSGTQVT  120
W02020010107_182  PRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVGSGTQVT  120
*****

W02012158948_387  VSSASTKG  128
W02020010107_182  VSS----- 123
***
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: W02012158948_387 100.00 100.00
2: W02020010107_182 100.00 100.00

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 387 del documento D1 y la SEQ ID NO: 182 reclamada en la solicitud. Los recuadros corresponden a las CDRs.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
W02012158948_558  DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSRFSG  60
W02020010107_223  DIQMTQSPSSLSASVGDVTITTCQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSRFSG  60
*****

W02012158948_558  RRWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD  114
W02020010107_223  RRWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGLRLDLK----- 99
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: W02012158948_558 100.00 100.00
2: W02020010107_223 100.00 100.00

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 558 del documento D1 y la SEQ ID NO: 223 reclamada en la solicitud. Los recuadros corresponden a las CDRs.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en que al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos el 90%, o más, de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados.

No hay evidencia de que el incluir específicamente dichos porcentajes de sialilación proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que no está probada la obtención de anticuerpos que comprendan todas las combinaciones de CDRs reclamadas, junto con un porcentaje de sialilación de al menos 50%. Además, el párr. [0394] de la solicitud menciona que *“las modificaciones en las proteínas que eliminan el dominio variable del glicano unido a N72 [sic] puede mejorar la FC de las variantes de anticuerpos descritas en este documento”*.

De igual manera, un anticuerpo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de inmunodeficiencia humana y presenta una alta capacidad de neutralización del virus, ya había sido previsto en el documento D1 (Pág. 46, Ejemplo 5, líneas 1 a 6, Pág. 120, Tabla 4a, Pág. 124, Tabla 4e, Pág. 129, Tabla 5b).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo de unión a la glicoproteína gp120 del VIH conocido en D1 con el fin de proporcionar otro anticuerpo alternativo?

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

Sin embargo, el incluir un mayor porcentaje de sialilación para mejorar las propiedades de un anticuerpo, ya está divulgado en D3 que se refiere al efecto de la glicosilación de la región Fab en la vida media del anticuerpo. El documento explica que la semivida sérica de las glicoproteínas está modulada por la estructura de los glicanos. Estos pueden interactuar con los glicorreceptores de las células hepáticas, incluido el receptor de la asialoglicoproteína, que reconoce los residuos terminales de galactosa y N-acetilgalactosamina. Así pues, la ausencia de residuos terminales de ácido siálico puede dar lugar a una disminución de la semivida de una glicoproteína (Pág. 1438, Col. Izq., Párr. 2). Además, señala que la sialilación en la región Fab puede aumentar la semivida de los anticuerpos, como se ha demostrado en el caso del cetuximab y para el anticuerpo anti-TA-MUC1 PankoMab (Pág. 1438, Col. Izq., Párr. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir residuos de ácido siálico para aumentar la semivida del anticuerpo como lo sugiere D3 en el anticuerpo de unión a la glicoproteína gp120 del VIH de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga una composición que comprende el anticuerpo (Pág. 132, Reivs. 8 y 12), el ácido nucleico que codifica el anticuerpo (Pág. 132, Reiv. 9), un vector que comprende el ácido nucleico (Pág. 132, Reiv. 10), una célula que comprende el vector (Pág. 132, Reiv. 11) y el método para producir el anticuerpo (Pág. 133, Reiv. 16).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 y 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2012/158948	1 a 11 y 13	Nivel inventivo
D3	van de Bovenkamp, et al., <i>Journal of immunology</i>	1 a 11 y 13	Nivel inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones en donde manifestó:

“(…) Se señala que el nuevo capítulo reivindicatorio no hace referencia a las SEQ ID NO: 473 y 490. Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

(…) Se señala que la reivindicación 6 no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio y que la nueva reivindicación 5 se refiere a las siguientes parejas de VH/VL, las cuales caen dentro del alcance de la reivindicación 1: SEQ ID NOs.: 477 y 223; SEQ ID NOs.: 477 y 278; o SEQ ID NOs.: 477 y 292.

En consecuencia, solicito dar por superadas las objeciones en este aspecto.

(…) Se señala que el nuevo capítulo reivindicatorio no emplea lenguaje funcional relacionado con la competencia de anticuerpos. En particular, la nueva reivindicación 20 establece composiciones farmacéuticas que incluyen

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

anticuerpos que tienen VH/VL de otros anticuerpos ampliamente neutralizantes no competitivos (bNAbs) conocidos (como se muestra en la tabla a continuación), es decir, que se unen a epítomos de gp120 del VIH distintos del sitio de unión de CD4. (...)

En vista de lo anterior, se enfatiza que la nueva reivindicación 20 define de manera clara las composiciones reclamadas por lo que solicito que se den por superadas las objeciones en este aspecto.”

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio presentado el 3 de noviembre de 2023 mediante radicado N° NC2023/0015042 aún hace referencia a la SEQ ID NO: 473, que no tiene ninguna secuencia asociada en el listado de secuencias, por lo cual persiste la objeción al respecto.

En cuanto a las objeciones a la antigua reivindicación 6 (ahora reivindicación 2), se mantiene la afectación por falta de claridad porque continúa reclamando las SEQ ID NO: 220, 465, 471, 478, 258 y 259 que no contienen ninguna de las combinaciones de CDRs mencionadas en la reivindicación independiente y por lo tanto, no hay una correspondencia en la dependencia.

Adicionalmente, la actual reivindicación 9 aún pretende definir el segundo agente de la composición mediante un resultado a alcanzar, según la expresión “*compite con*”, lo que impide establecer con certeza la estructura del agente e incluiría cualquier alternativa presente o futura que permita llegar a ese resultado.

Respecto a las objeciones por falta de novedad, el solicitante argumenta que:

“(…) Por su parte, la nueva reivindicación 1 menciona que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo incluye la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 627 en la región marco 3 (FR3) de la VH en la posición correspondiente a 74a, 74b, 74c y 74d (numeración de Kabat). Esta característica no ha sido divulgada por el documento D1.

Por otro lado, la nueva reivindicación 2, adicional a depender de la nueva reivindicación 1, especifica que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende la FR3 de la VH que comprende la secuencia de aminoácidos: RVSLTRHASDFDFTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR (SEQ ID NO: 629). Esta característica tampoco ha sido divulgada por el documento D1.

En consecuencia, el documento D1 no divulga los anticuerpos reclamados con todas sus características técnicas esenciales.

En vista de lo anterior, la materia reclamada cumple el requisito de novedad a la luz del artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.”

Se aclara que, le asiste razón al solicitante, puesto que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio, presentado el 3 de noviembre de 2023 mediante radicado N° NC2023/0015042, cumple con el requisito de novedad. Sin embargo, es oportuno mencionar que la actual reivindicación 1 bajo estudio no reclama la región FR3 de SEQ ID NO: 627 y en su lugar, señala que el anticuerpo tiene al menos 50 % de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL silalilados.

Frente a las objeciones por falta de nivel inventivo, el solicitante indica que:

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

"(...) En primer lugar, se señala que los anticuerpos ampliamente neutralizantes son inusuales porque pueden tener regiones marco que entran en contacto directamente con el antígeno. Es decir, las regiones marco de anticuerpos ampliamente neutralizantes pueden funcionar como regiones determinantes de la complementariedad (CDR).

En particular, los anticuerpos reclamados son variantes del anticuerpo ampliamente neutralizante denominado 3BNC117 (descrito originalmente en WO2012158948 (D1) y Scheid, et al., Science. (2011) 333(6049):1633-7) y se ha demostrado que los residuos dentro de FR3 de 3BNC117 contactan directamente con el antígeno. Como se enseña en el párrafo [0066] de la descripción:

(...)

En el párrafo [0287], la descripción enseña que: "se identificaron cuatro inserciones de aminoácidos entre las posiciones 74 y 75 en HC FR3". A lo largo de la descripción se hace referencia a ellas como posiciones 74a, 74b, 74c y 74d (numeración Kabat). En los anticuerpos reclamados, los residuos dentro de la región marco 3 en las posiciones de VH Kabat números 74a, 74b, 74c y 74d tienen la secuencia FDFD (SEQ ID NO: 627). Por el contrario, los residuos dentro de la región marco 3 en las posiciones de VH Kabat números 74a, 74b, 74c y 74d de 3BNC117 tienen la secuencia WDFD.

En el párrafo [0294] del Ejemplo 3 de la descripción y como se representa en la Figura 2, se enseña que la oxidación de W74a (Kabat, inserción de FR3) se identificó en estudios de espectrometría de masas como un riesgo potencial para la estabilidad farmacéutica. El párrafo [0296] menciona que se examinaron mutaciones en ensayos de neutralización del VIH (ver, Ejemplo 10) para identificar una variante que eliminó W74a, pero que tuvo un impacto mínimo en la potencia o amplitud de la neutralización.

Según Li et al, Biotechnol Bioeng (1995) 48(5):490-5003, la metionina, la cisteína, la histidina, el triptófano y la tirosina son los residuos de aminoácidos más susceptibles a la oxidación debido a su alta reactividad con diversas especies de oxígeno reactivas. En consecuencia, cualquier mutación distinta de la metionina, cisteína, histidina, triptófano o tirosina se consideró mitigante del riesgo.

En la descripción, el FR3 de cadena pesada número 52 tiene una fenilalanina (F) en la posición 74a (1,52; SEQ ID NO: 477). La tabla 29 muestra un panel más grande de variantes en un panel viral más pequeño y luego la tabla 30 muestra un subconjunto de variantes en un panel viral más grande. Estos datos mostraron que todas las mutaciones condujeron a cierta pérdida de potencia/amplitud, pero ese cambio de triptófano a fenilalanina en la posición 74a (W74aF) fue el de menor impacto.

Según las Figuras 4 y 5, y las Tablas 29-31 y 34 en el Ejemplo 10, las variantes de 3BNC117 que tienen una fenilalanina (F) en lugar de un triptófano (W) en la posición 74a tienen sólo una potencia y amplitud de neutralización ligeramente reducidas en comparación con los anticuerpos de referencia (A-1) y potencial de oxidación reducido, a pesar de sustituir un residuo de aminoácido que contacta directamente con el antígeno, gp120 del VIH (p. ej., comparar los anticuerpos 1.52.1-1, 1.52.90-1 y 1.52.64-1 en las Tablas 31 y 34).

Los resultados de la Figura 4 y la Tabla 31 demuestran particularmente la actividad del anticuerpo 1.52.1-1 en un panel viral de clado B muy grande en comparación

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

con el A-1 y muestran que 1.52.1-1 tiene potencia y amplitud sólo ligeramente reducidas, pero al tener un potencial de oxidación reducido, tiene una potencia y estabilidad más consistentes a lo largo del tiempo (es decir, con almacenamiento en estantería).

Los anteriores resultados no son divulgados ni anticipados por los documentos D1 y D2 (...)"

Al respecto, esta Oficina desea llamar la atención acerca de las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio el 3 de noviembre de 2023 mediante radicado N° NC2023/0015042, en donde se han eliminado las referencias a la región marco 3 que contiene la mutación W74aF, por lo cual, los argumentos sobre el particular no son a lugar. No obstante, se aclara que la inclusión de una sustitución conservativa, como lo es el cambio de triptófano a fenilalanina, ambos aminoácidos aromáticos, no se considera en principio inventiva.

El solicitante continúa argumentando que.

"Además, con respecto a los anticuerpos supersialilados, los coinventores descubrieron que el aumento de los niveles de sialilación de los anticuerpos reivindicados aumentaba notablemente su vida media en suero.

Como se analiza en detalle en el Ejemplo 15, "la composición molecular del glicano de cadena ligera unido a N72 A-1 y la farmacocinética resultante pueden cambiar dramáticamente dependiendo del huésped de expresión y el contenido de sialilación resultante del glicano Fab de cadena ligera unido a N72".

Como lo demuestran los datos resumidos en la Tabla 45A (en el Ejemplo 14), cuando se expresó el Anticuerpo A-1 de control a partir de células CHO, se logró más del 84% de sialilación. La descripción muestra en el párrafo [0392] que el Anticuerpo A-1 Lote 14 con 84% de sialilación con glicano Fab tuvo el valor de depuración (Cl) más bajo de $7,2 \pm 0,7$ ml/día/kg.

El análisis farmacocinético de la variante de anticuerpo 1.52.64-1 expresada a partir de varios lotes de células CHO y que tiene niveles de sialilación entre 49 % y 84 % se resume en la Tabla 47. Los resultados se resumen en el párrafo [0397]:

(...)

Ninguno de los documentos D1 y D2 menciona la sialilación, y mucho menos la relación de los niveles de sialilación con la farmacocinética in vivo de 3BNC117.

Ahora bien, para finalizar, es pertinente señalar que el documento D2 es propiedad de Gilead Sciences y está dirigido a variantes de un bNAb de unión a glicano V3 gp120 anti-VIH llamado PGT-121, divulgado por primera vez en el documento WO2012030904. En particular, D2 describe PGT-121.60, también conocido como elipovimab. Los bNAb descritos en D2 son útiles para combinarse con los anticuerpos reclamados (como se explicó en los argumentos a favor de la claridad del capítulo reivindicatorio), pero son estructural y funcionalmente distintos de los anticuerpos actualmente reclamados.

Finalmente, me refiero a la "Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad" la cual establece que, al evaluar el mérito inventivo, la pregunta que se debe hacer no es si un documento que contiene una enseñanza podría indicar, sino que de hecho indicaría a la persona versada en la materia,

Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano, para llegar la materia reclamada, sin realizar una actividad inventiva.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es evidente que las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no son suficientes para que la persona versada en la materia obtenga de manera obvia la materia reclamada. En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 33 son inventivas a la luz de los documentos citados (...)

En respuesta a lo anterior, cabe resaltar que, dadas las modificaciones presentadas, se realizó una nueva búsqueda, encontrando que el documento D3 afecta el nivel inventivo de la materia reclamada, en combinación con lo divulgado en D1. Dicho documento señala que la sialilación en la región Fab puede aumentar la semivida de los anticuerpos, lo cual ha sido demostrado para cetuximab y el anticuerpo anti-TA-MUC1 PankoMab.

Adicionalmente, explica que la semivida sérica de las glicoproteínas está modulada por la estructura de los glicanos, los cuales pueden interactuar con los glicorreceptores de las células hepáticas, incluido el receptor de la asialoglicoproteína, que reconoce los residuos terminales de galactosa y N-acetilgalactosamina. De manera que, la ausencia de residuos terminales de ácido siálico puede dar lugar a una disminución de la semivida de una glicoproteína.

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia técnica interesada en aumentar la vida media del anticuerpo, se vería motivada a incluir residuos de ácido siálico como lo sugiere el documento D3 en el anticuerpo divulgado en D1, para llegar de manera evidente a la materia reclamada. Por lo cual, se considera obvia.

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° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016559		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/040342		2 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
25/02/2019				X					
Solicitante									
GILEAD SCIENCES, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	14 a 16	Art. 15	-	Art. 20	12 y 14 a 16	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 11 y 13					
Palabras clave utilizadas				HIV, gp120, human immunodeficiency virus, antibody, binding molecule, binding protein, W74aF, 74a, mutant, 3BNC117, sialic acid, sialylation, sialylated, half-life					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61P 31/18, C07K 16/10				
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	NC2018/0006050	22/06/2017	-	-			A		
ISA (EPO) PatBase	WO 2016/196740	08/12/2016	-	-			A		
ISA (EPO) PatBase STN	WO 2013/192589	27/12/2013	-	-			A		
PatBase STN	WO 2012/158948	22/11/2012	1 a 11 y 13 SEQ ID NO: 137, 138, 139, 140, 141, 142, 182, 223, 453	Pág. 1, líneas 12 a 15, Pág. 11, líneas 2 a 9, Pág. 17, líneas 10 a 26, Pág. 19, líneas 1 a 5, Pág. 46, Ejemplo 5, líneas 1 a 6, Pág. 87, Tabla A, Pág. 103, Tabla B, Pág. 120, Tabla 4a, Pág. 124, Tabla 4e, Pág. 129, Tabla 5b, Pág. 132, Reivs. 8, 9, 10, 11 y 12, Pág. 133, Reiv. 16, SEQ ID NO: 3, 387, 558			Y		
	WO 2012/154312	15/11/2012	-	-			A		
PatBase	WO 2018/075564	26/04/2018	-	-			A		
STN	US 2013/0209454	15/08/2013	-	-			A		
	WO 2013/016468	31/01/2013	-	-			A		
	WO 2013/090644	20/06/2013	-	-			A		
	WO 2016/168758	20/10/2016	-	-			A		
Google Patents	WO 2017/106346	22/06/2017	-	-			A		
	WO 2017/096221	08/06/2017	-	-			A		
EPO NCBI	van de Bovenkamp, <i>et al.</i>	15/02/2016	1 a 11 y 13	Pág. 1438, Col. Izq., Párrs. 2 y 3			Y		
	Liu, L.	14/04/2015	-	-			A		



Oficio N° 2277 de 8 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

	Patel, A., et al.	01/09/2018	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxxxx.	van de Bovenkamp, F. S., Hafkenscheid, L., Rispens, T., & Rombouts, Y. (2016). The Emerging Importance of IgG Fab Glycosylation in Immunity. <i>Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)</i> , 196(4), 1435–1441. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502136				
	Liu L. (2015). Antibody glycosylation and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. <i>Journal of pharmaceutical sciences</i> , 104(6), 1866–1884. https://doi.org/10.1002/jps.24444				
	Patel, A., Gupta, V., Hickey, J., Nightlinger, N. S., Rogers, R. S., Siska, C., Joshi, S. B., Seaman, M. S., Volkin, D. B., & Kerwin, B. A. (2018). Coformulation of Broadly Neutralizing Antibodies 3BNC117 and PGT121: Analytical Challenges During Preformulation Characterization and Storage Stability Studies. <i>Journal of pharmaceutical sciences</i> , 107(12), 3032–3046. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.08.012				
(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: (29/01/2024)					