

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11589 de 3 de julio 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 6 de mayo de 2024 bajo el número NC2020/0016559, 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 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 (VIH-1), comprendiendo el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo (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 expuestas en: SEQ ID NO.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente, y en las que 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.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 6 de mayo de 2024 mediante radicado N° NC2020/0016559.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° **11589** de **3 de julio de 2024**

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

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 porque el término *"al menos"* es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un valor preciso o rango concreto.

Las reivindicaciones 5, 7, 9 y 11 a 13 no son claras porque las expresiones *"por ejemplo"* y *"opcionalmente"* precediendo una característica no limitan el alcance de la reivindicación porque hacen opcional la característica. Se sugiere eliminar estas expresiones o incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 9 no es clara porque menciona que la composición farmacéutica además comprende *"un segundo agente para tratar una infección por VIH"*, lo cual no permite definir con exactitud el agente al que se refiere y hace alusión a materia exceptuada de patentabilidad al mencionar el tratamiento de una infección. Asimismo, menciona *"un agonista del receptor tipo Toll (TLR)"* sin identificar dicho agonista, lo anterior, teniendo en cuenta que las referencias posteriores en la reivindicación son opcionales. De igual forma, la reivindicación no es clara porque en el numeral (iii) reclama *"un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une, inhibe y/o neutraliza el VIH"* como si hiciera parte del literal b), pero los anticuerpos allí mencionados no parecen corresponder a agonistas de TLR. Se sugiere definir los agentes por sus características técnicas, con base en lo sustentado en la descripción y realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 12 no es clara porque pretende definir la célula huésped en términos de un resultado a alcanzar, al indicar que *"la célula sialila predominantemente sitios de glicosilación de unión a N en los dominios variables (Fv) de anticuerpos expresados o fragmentos de unión a antígeno"*, por lo que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, es decir, la referencia a la línea celular que tiene dicha capacidad de sialilación.

Adicionalmente, las expresiones *"al menos el 50% (...) o más, de los sitios de glicosilación de unión a N en los dominios variables (Fv) de anticuerpos expresados o fragmentos de unión a antígeno están sialilados"*; *"al menos el 50% (...) o más, de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados"*; *"la asparagina en la posición del aminoácido 72 de la VL según la numeración de Kabat (N72) está sialilada"*; *"los sitios de glicosilación de unión a N en la VL sialilados comprenden de 1 a 5 residuos de ácido siálico (...)"*; *"las VL están sialiladas con ácido N-acetilneuramínico (NANA)"*; *"los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras biantenarias"*; *"los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras complejas de glicano unido a N"*; *"los residuos de ácido siálico están presentes en estructuras híbridas de glicano unido a N"*; *"los glicanos están sialilados terminalmente"* no corresponden a características de la célula huésped reclamada, sino del anticuerpo allí producido. Se sugiere eliminar estas referencias y caracterizar la célula únicamente indicando la línea celular.

Oficio N° **11589** de **3 de julio de 2024**

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

La reivindicación 12 no es clara porque reclama dos productos diferentes en una misma reivindicación. Se sugiere reclamar la composición y la célula huésped en reivindicaciones separadas.

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

El contenido de las reivindicaciones no corresponde con el de la prioridad invocada. La característica *“en las que 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:

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, <i>et al.</i> , <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).

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 (NC2020/0016559

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° 11589 de 3 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

del 6 de mayo de 2024) 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 (VIH-1), 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 (VIH-1), 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 expuestas en: SEQ ID NO.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente	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) 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 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° 11589 de 3 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
W02012158948_387  QVQLQLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQVWGWINPKTGQPNN  60
W02020010107_182  QVQLQLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWRQAPGQGLQVWGWINPKTGQPNN  60
*****
W02012158948_387  PRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVGSGTQVT  120
W02020010107_182  PRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKLRSDDTAVYFCARQSDYWDFDVGSGTQVT  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  DIQMTQSPSSLSASVGDVTITQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSRFSG  60
W02020010107_223  DIQMTQSPSSLSASVGDVTITQANGYLNWYQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSRFSG  60
*****
W02012158948_558  RRWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGRDLKRTVAAPSVFIFPPSD  114
W02020010107_223  RRWGQEYNLTINNLPEDIATYFCQVYEFVVPGRDLK----- 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 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.

El efecto que se logra al incluir 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 sialilados, es que el anticuerpo presenta una menor tasa de depuración (Tabla 46, Párr. [0392], Tabla 47, Párr. [0397]).

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 reducir la tasa de depuración?

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.,

Oficio N° 11589 de 3 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

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 12 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.

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 13 (NC2020/0016559 del 6 de mayo de 2024) se refiere a: *“Un método para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprendiendo el método: (...)”*. 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 método para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprendiendo el método:	Un método para producir un anticuerpo contra VIH que comprende (Pág. 133, Reiv. 16)	No menciona
cultivar una célula huésped en un cultivo celular, donde la célula comprende el ácido nucleico que codifica 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 (VIH-1), comprendiendo el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo	Cultivar una célula que comprende un vector que contiene un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y ligera de un anticuerpo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de inmunodeficiencia humana, donde el anticuerpo comprende (Pág. 1, líneas 12 a 15, Pág. 132, Reivs. 4 y 5, Pág. 133, Reiv. 16)	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 expuestas en: SEQ ID NO.: 137, 138, 139, 140, 141 y 142, respectivamente	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, Pág. 132, Reiv. 4) 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)	



Oficio N° 11589 de 3 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

	(Pág. 103, Tabla B, Pág. 132, Reiv. 4)	
y en las que 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	
Y aislar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del cultivo celular	Y aislar el anticuerpo o fragmento del mismo (Pág. 133, Reiv. 16)	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13, ya que divulga un método para producir un anticuerpo contra VIH que comprende cultivar una célula que comprende un vector que contiene un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y ligera de un anticuerpo que se une a la glicoproteína gp120 de la envoltura del virus de inmunodeficiencia humana y aislar el anticuerpo o fragmento del mismo (Pág. 1, líneas 12 a 15, Pág. 132, Reivs. 4 y 5, Pág. 133, Reiv. 16). Donde el anticuerpo 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. 1, líneas 12 a 15, Pág. 132, Reivs. 4 y 5, Pág. 133, Reiv. 16, 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.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 13 y el método divulgado en D1, consiste en que, en el anticuerpo obtenido por el método, 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.

El efecto que se logra al incluir 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 sialilados, es que se obtiene un anticuerpo con una menor tasa de depuración (Tabla 46, Párr. [0392], Tabla 47, Párr. [0397]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir un anticuerpo de unión a la glicoproteína gp120 del VIH conocido en D1 con el fin de reducir la tasa de depuración del anticuerpo?

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 método para obtener un anticuerpo de unión a la glicoproteína gp120 del VIH de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 13. Por lo cual se considera obvia.



Oficio N° 11589 de 3 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

7. 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 13	Nivel inventivo
D3	van de Bovenkamp, et al., <i>Journal of immunology</i>	1 a 13	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio, en donde manifestó que:

“El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones de claridad y concisión del Examinador como se explica a continuación:

(...)

En relación con lo anterior, se señala que la reivindicación 12 se modificó eliminando la opción “célula vegetal” del ítem b) (ii), por lo tanto, la reivindicación 12 es patentable y la objeción puede darse por superada.

(...)

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado no presenta ampliación de la materia originalmente presentada y cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos.”

Se aclara que, aunque se presentaron modificaciones y se eliminó del capítulo reivindicatorio la materia relativa a excepciones a la patentabilidad, las reivindicaciones radicadas mediante el N° NC2020/0016559 el 6 de mayo de 2024 aún no cumplen con los requisitos establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486. Específicamente, el capítulo reivindicatorio emplea términos imprecisos y no limitativos, se refiere a resultados a alcanzar y no define la materia reclamada por sus características técnicas esenciales, tal como se expone en el numeral 4.1 del presente Oficio.

Frente a la objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante argumenta que:

“(...) me permito aclarar que la combinación de las enseñanzas divulgadas en los documentos D1 y D3, no permiten que un experto en el estado del arte llegue a los anticuerpos desarrollados en esta solicitud junto con todas las características que lo componen. Tal y como me permito sustentar a continuación:

Características esenciales del anticuerpo divulgado en la reivindicación 1 de la solicitud de patente

Inicialmente, me permito señalar que la reivindicación 1 modificada se lee como sigue: (...) Esto quiere decir que, dicha reivindicación ya no menciona anticuerpos con combinaciones de CDRs y porcentajes de sialilación que no estén evidenciados en la descripción de la solicitud, de esta manera, frente a la afirmación del Señor Examinador de acuerdo con la cual: “No esta (sic) evidenciado de que al incluir los porcentajes de sialilación mencionados en la

Oficio N° 11589 de 3 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

reivindicación 1 se proporcione un efecto técnico diferente al que ya proporciona 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%", me permito señalar que todas las características ahora reclamadas en la reivindicación 1 si se encuentran evidenciadas en los ejemplos 14 y 15 de la solicitud.

Adicionalmente, la solicitud de patente presenta la siguiente característica: "la composición molecular del glicano de cadena ligera unido a N72 de A-1 y la farmacocinética resultante pueden cambiar drásticamente dependiendo del huésped de expresión y del contenido de sialilación resultante del glicano Fab de cadena ligera unido a N72". (Párrafo [0360] de la descripción). Donde se deja claro que, si bien el contenido de sialilación puede cambiar drásticamente la farmacocinética, no se debe dejar de lado el hecho de que el huésped de expresión también juega un papel importante en los resultados obtenidos.

Ahora, también vale la pena resaltar que en esta solicitud se encontró que el anticuerpo 1.52.64-1 (CHO) con lotes (I) 18-PP21 y (II) 14525-32, presenta valores de depuración de $20,8 \pm 9,5$ mL/día/kg y $7,9 \pm 1,3$ mL/día/kg respectivamente; donde el lote (I) produjo un material con un porcentaje de sialilación de Fab menor con respecto al lote (II). Con esta información se resalta que, si bien incluir residuos de ácido siálico genera ventajas sobre el anticuerpo, al trabajar con porcentajes más altos de sialilación se afectan los valores de depuración y, por ende, la reducción de la exposición (Párrafo [0397] de la descripción)."

Al respecto, le asiste razón al solicitante al indicar que la reivindicación 1 modificada, presentada mediante radicado N° NC2020/0016559 el 6 de mayo de 2024, se restringe a las combinaciones de CDRs que caracterizan los anticuerpos divulgados en los ejemplos 14 y 15 (anticuerpos "A-1" y "1.52.64-1"). También es cierto que la descripción demuestra que al aumentar el porcentaje de sialilación de dichos anticuerpos disminuye su tasa de depuración, como lo señala el solicitante y se evidencia en las Tablas 46 y 47 de la descripción, por lo que se reconoce este efecto técnico como se mencionó en el análisis de nivel inventivo del presente Oficio.

Sin perjuicio de lo anterior, llama la atención de esta Oficina el argumento del solicitante donde indica que *"si bien incluir residuos de ácido siálico genera ventajas sobre el anticuerpo, al trabajar con porcentajes más altos de sialilación se afectan los valores de depuración y, por ende, la reducción de la exposición"*, pues parece contradecir el efecto reclamado.

En cuanto al argumento del solicitante según el cual *"si bien el contenido de sialilación puede cambiar drásticamente la farmacocinética, no se debe dejar de lado el hecho de que el huésped de expresión también juega un papel importante en los resultados obtenidos"*, se aclara que el huésped o sistema de expresión no es una característica técnica que defina el anticuerpo reclamado, sino que este se define por sus características técnicas estructurales y funcionales.

El solicitante continúa argumentado que:

"La diferencia entre D1 y la reivindicación 1 de esta solicitud corresponde a la implementación de porcentajes de ácido siálico para mejorar las propiedades de los anticuerpos ("al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos el 90%"). Debido a esto, D1 no puede sugerir que se incorporen estos residuos de ácido y tampoco puede anticipar la existencia de una relación entre los niveles de sialilación y la farmacocinética de los anticuerpos.

Oficio N° **11589** de **3 de julio de 2024**

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere que el anticuerpo sea modificado incluyendo porcentajes de ácido siálico con el fin de proporcionar otro anticuerpo. Tal y como si se reclama en esta solicitud.

(...)

A continuación, para explicar por qué a partir de D1 y D3 no es posible llegar a la materia divulgada en esta solicitud, me permito traer a colación el documento D4 (Liu, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 104:1866–1884, 2015).

En la página 1874, columna izquierda del documento D4, se informa que el “mAb recombinante generado a partir de líneas celulares CHO tiene una sialilación insignificante” y que los autores “Naso et al. (2010. “Engineering host cell lines to reduce terminal sialylation of secreted antibodies”. MAbs 2:519–527) crearon mAb con alto y bajo contenido de ácido siálico mediante la manipulación de sialidasa en las células huésped y no se mostraron diferencias en la farmacocinética entre mAb con bajo y alto contenido de sialilación”.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede decir que el hecho de que un anticuerpo supersialilado presente mejoras con respecto a los no sialilados, depende al menos del anticuerpo.

Adicionalmente, en la página 1874, columna izquierda de D4 se informa que los autores Scallon et al. (Mol Immunol 44:1524–1534) generaron mAb a partir de líneas celulares de hibridoma de ratón con sialilación terminal que variaba del 0% al 90%, y demostraron que “la sialilación interfería con la unión” a FcγR1IIa, lo que lleva a una ADCC reducida”.

Con relación a lo anterior, se puede concluir que, si bien D3 menciona la incorporación de residuos de ácido siálico para aumentar la semivida de los anticuerpos, no es posible asumir que esto funcionaría para los anticuerpos divulgados en esta solicitud. Ya que, como lo explica D4, los resultados dependen en gran parte del anticuerpo sialilado, y dependiendo de este se pueden presentar mejoras o no al variar los porcentajes de sialilación. Además, también como lo menciona D4, la sialilación puede generar interferencias con las uniones y esto afectaría directamente los resultados obtenidos en esta solicitud.

Por lo tanto, ni D1 ni D3 divulgan la información necesaria para que una persona versada en el arte pueda tomar sus enseñanzas y obtener los anticuerpos sialilados reclamados en esta solicitud, teniendo en cuenta que podrían correr el riesgo de encontrarse con anticuerpos que no presenten mejoras al agregar residuos de ácido siálico y/o anticuerpos que presenten problemas al momento de generar las uniones.

Con todo lo mencionado anteriormente se ha demostrado que la materia reclamada cumple con el requisito de nivel inventivo tal como se establece en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.”

En respuesta a lo anterior, le asiste razón al solicitante al señalar que la diferencia entre la materia reclamada y D1 consiste en los porcentajes de sialilación. Ahora bien, se aclara que el análisis de nivel inventivo se llevó a cabo con la combinación de los documentos D1 y D3 y no únicamente con D1, por lo que, no es relevante que D1 no enseñe o sugiera que el anticuerpo sea modificado con los porcentajes de ácido siálico, dado que esta

Oficio N° **11589** de **3 de julio de 2024**

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

característica se suple con las enseñanzas de D3, de manera que no es correcto comparar la invención con cada uno de los documentos de forma aislada.

Respecto a lo divulgado en la anterioridad citada por el solicitante como “D4”, es preciso resaltar que las referencias Naso et al. y Scallon et al. mencionadas en dicho documento, hacen alusión a modificaciones con ácido siálico en la región Fc y no en la región variable o Fab, por lo que corresponden a regiones distintas del anticuerpo y no son comparables los resultados. De igual manera, tal como lo señala “D4”, en el documento Scallon et al. no se evaluó la farmacocinética de los anticuerpos generados, de modo que no es posible concluir nada al respecto. En cuanto a la “interferencia” de la sialilación con la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), se reitera que las modificaciones evaluadas por Scallon et al. se llevaron a cabo en la región Fc, que interactúa con el receptor FcγRIIIa, y no en la región Fab del anticuerpo. Además, la presente solicitud tampoco analiza la influencia de la sialilación en la ADCC del anticuerpo, por lo cual las enseñanzas del documento “D4” no son pertinentes.

Por otra parte, se aclara que el documento D3, trasladado en el análisis de patentabilidad, se refiere específicamente a la inclusión de residuos de ácido siálico en la región Fab del anticuerpo, donde se explica que la ausencia de residuos terminales de ácido siálico puede dar lugar a una disminución de la semivida de una glicoproteína y se ha demostrado que la sialilación en la región Fab puede aumentar la semivida de los anticuerpos, como es el caso del cetuximab y el anticuerpo anti-TA-MUC1 PankoMab. Por lo tanto, dada la relación inversa entre la tasa de depuración y la semivida, una persona normalmente versada, interesada en obtener un anticuerpo con una mayor semivida (esto es, una menor tasa de depuración) se vería motivada a incluir residuos de ácido siálico como lo sugiere el documento D3 en el anticuerpo divulgado en el documento D1, llegando de manera evidente a 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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 11589 de 3 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016559		1°		2°		3°	X	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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 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 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. 4, 5, 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 13	Pág. 1438, Col. Izq., Párrs. 2 y 3			Y		
	Liu, L.	14/04/2015	-	-			A		



Oficio N° 11589 de 3 de julio 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://xxxxxxx.	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</i> (Baltimore, Md.:1950), 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: (17/06/2024)					