



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 29 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0016559, por GILEAD SCIENCES, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS QUE SE DIRIGEN AL GP120 DE VIH Y MÉTODOS DE USO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/040342 del 2 de julio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 915 el 18 de enero de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 11589 de 3 de julio de 2024, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0016559 el 27 de septiembre de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 20 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 20 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0016559 el 27 de septiembre de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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



Ref. Expediente N° NC2020/0016559

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.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan la siguiente observación:

La reivindicación 18 no es clara porque las expresiones “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.

Determinación del Estado de la Técnica

El contenido de las reivindicaciones no corresponde con el de la prioridad invocada. La característica “en las que del 60 % al 90% 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

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

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).

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.

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 del 27 de septiembre 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	

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>

Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

	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 del 60 % al 90% 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).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
W02012158948_387      QVQLQLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWIQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNN      60
W02020010107_182      QVQLQLQSGAAVTKPGASVRVSCASGYNIRDYFIHWIQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNN      60
*****
W02012158948_387      PRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQSDYWFDFVWGSQTQVT      120
W02020010107_182      PRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQSDYWFDFVWGSQTQVT      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      DIQMTQSPSSLSASVGDVTITQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSRFSG      60
W02020010107_223      DIQMTQSPSSLSASVGDVTITQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPSRFSG      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.



Ref. Expediente N° NC2020/0016559

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

El efecto que se logra al incluir del 60 % al 90% 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., 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 18 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 19 (NC2020/0016559 del 27 de septiembre 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	Cultivar una célula que comprende un vector que	La sialilación en la región Fab puede aumentar la semivida de



Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

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	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)	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) (Pág. 103, Tabla B, Pág. 132, Reiv. 4)	
y en las que del 60 % al 90% 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 19, 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 19 y el método divulgado en D1, consiste en que, en el anticuerpo obtenido por el método, del 60 % al 90% de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados.

El efecto que se logra al incluir del 60 % al 90% 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]).



Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

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 19. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 20 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 19, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

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

“(...) me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio no menciona la referencia de un resultado a alcanzar. Adicionalmente, tampoco menciona 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”; y la materia reclamada como composición y célula huésped se encuentra separada en las nuevas reivindicaciones 14 y 15-18. Por lo tanto, las objeciones pueden darse por superadas.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el nuevo capítulo reivindicatorio modificado cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos.”

Se aclara que la objeción para la antigua reivindicación 12 (actual reivindicación 18) se mantiene porque aún reclama una célula huésped indicando que: *“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*

Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

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”; y/o “los glicanos están sialilados terminalmente”, que no corresponden a características que definan la célula huésped, sino a características del anticuerpo expresado en dicha célula. Por lo cual, incumple el requisito de claridad.

Argumentos respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo

Frente al nivel inventivo el solicitante señala 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 nueva reivindicación 1 se lee como sigue: (…)

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.

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 ‘del 60 % al 90% de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados’. Ahora, si bien D1 divulga el anticuerpo 3BNC117, no hay evidencia de que el documento enseñe y/o sugiera la existencia de algún problema de semivida sérica en humanos con dicho 3BNC117.

Debido a esto, D1 no puede sugerir como abordar el problema de semivida sérica y tampoco puede anticipar la incorporación de los residuos de ácido.

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 (…)”

Al respecto, le asiste razón al solicitante al indicar que la diferencia entre la materia reclamada en la solicitud y el anticuerpo 3BNC117 del documento D1 es que el anticuerpo reivindicado tiene del 60% al 90% de los sitios de glicosilación sialilados. Sin embargo, se aclara que el análisis de nivel inventivo se llevó a cabo con las enseñanzas de la pareja documental D1 y D3, por lo que, la afirmación del solicitante respecto a que D1 no sugiere que el anticuerpo sea modificado incluyendo porcentajes de ácido siálico no es pertinente, ya que esta diferencia es suplida por el documento D3. Además, si bien D1 no sugiere la existencia de algún problema de semivida para el anticuerpo 3BNC117, el aumento de la vida media generalmente es una característica deseable en una proteína terapéutica.

Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

En adición a lo anterior, la referencia al párrafo [0360] de la descripción en el que se establece que el huésped de expresión influye en el contenido de sialilación y la farmacocinética no corresponde a una característica técnica del anticuerpo reclamado, sino a su método de obtención.

El solicitante continúa argumentado que:

“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 señalar que el documento D3 divulga:

(i) La ausencia de residuos terminales de ácido siálico puede resultar en una semivida reducida de una glicoproteína (Página 1438).

(ii) La sialilación de glicano Fab puede mejorar la semivida sérica de los mAb, como se muestra para el anticuerpo anti-EGFR cetuximab y para el anticuerpo anti-TA-MUC1 PankoMab (Página 1438).

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito resalta (sic) que el documento D3 no enseña ni sugiere que la sialilación de los glicanos Fab necesariamente resulte en una vida media sérica prolongada para todos los anticuerpos. Además, D3 tampoco asegura cuales niveles de sialilación prolongarían la vida media sérica de un anticuerpo y mucho menos menciona como lograría tal fin.”

Frente a lo anterior, se aclara que el documento D3 es relevante para afectar el nivel inventivo de la solicitud, puesto que, tal como lo señala el solicitante, divulga que la sialilación del glicano Fab puede mejorar la semivida sérica de los anticuerpos, tal como se demostró para Cetuximab y PankoMab. El documento D3 cita la referencia (64) que corresponde al documento de patente WO2012/020065³, en el que se expone con mayor detalle el mecanismo por el cual el contenido de ácido siálico aumentado mejora la semivida de los anticuerpos (Ejs. 3 y 7).

De manera que, contrario a lo manifestado por el solicitante, D3 sí enseña que la sialilación de los glicanos Fab resulta en una vida media sérica prolongada para anticuerpos que se dirigen a antígenos diferentes (EGFR y MUC-1) y que por tanto, tienen estructuras diferentes.

El solicitante refiere las siguientes publicaciones, argumentando que estas *“proporcionan datos que demuestran que la sialilación de los glicanos Fab NO se correlacionan con una vida media sérica prolongada (...)”*.

Señala que:

“D4. Liu, et al., J Pharm Sci (2015) 104:1866–1884 notaron que Scallon, et al. (Scallon, et al., Mol Immunol (2007) 44(7):1524-34), generaron mAb a partir de líneas celulares de hibridoma de ratón con sialilación terminal que variaba de 0% a 90% y demostraron que la sialilación interfería con la unión a FcγRIIIa, lo que conduce a una ADCC reducida. Sin embargo, Scallon no evaluó la farmacocinética de estos mAb (Liu Página 1874, columna de la derecha).

Scallon confirma que estaban en el proceso de probar si la sialilación impacta la activación del complemento y si el grado de sialilación de los glicanos Fc afecta la vida

³ <https://patents.google.com/patent/WO2012020065A1/en?q=WO2012020065>

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

media circulante de los anticuerpos IgG (por ejemplo, para una futura publicación). (Scallon Página 1532, columna de la derecha).

D5. Naso, et al., mAbs (2010) 2:5, 519-527: En un ejemplo, Naso, et al. probaron la capacidad de las células para expresar anticuerpos recombinantes (rAbs) desprovistos de residuos de ácido siálico en sus glicanos Fc mediante la expresión transitoria de un Ab anti-factor de necrosis tumoral (α TNF) recombinante en células CHO que expresan sialidasa A y compararlas con células CHO de control que no expresan sialidasa A (Página 520, columna de la derecha, segundo párrafo completo).

Las células CHO sializaron el anticuerpo completo o la sialidasa A eliminó los residuos de ácido siálico del anticuerpo completo. No hay ninguna razón para creer que las células CHO sializaron selectivamente el Fc o que la sialidasa A eliminó selectivamente los residuos de ácido siálico del Fc y no sialiló o eliminó también los residuos de ácido siálico de la región Fab del Ab α TNF. Sin embargo, Naso estaba interesado en evaluar las funciones efectoras de Fc sialilado vs. desialilado.

Para confirmar que los anticuerpos con bajo contenido de ácido siálico (LoSA) conservaban características in vivo similares a las del anticuerpo de control no tratado, se realizó un estudio farmacocinético (PK) para comparar las semividas circulantes de tres versiones del mismo anticuerpo en ratones BALB/c. (...)

Los análisis de las pendientes individuales de los tres animales del grupo de estudio mediante análisis de varianza unidireccional ($p = 0,75$) mostraron que la semivida circulante de los anticuerpos no fue diferente: control no tratado: $12,9 \pm 2,00$ d; LoSA: $11,5 \pm 3,28$ d; -SA: $12,4 \pm 4,67$ d. Naso concluyó que la expresión de anticuerpos en los huéspedes modificados genéticamente solo alteraba el contenido de ácido siálico de la proteína, y que las células huésped se pueden utilizar para producir anticuerpos recombinantes con un contenido de ácido siálico reducido para mejorar las funciones efectoras (Página 520, columna de la derecha que enlaza con la página 521; y Figura 9).

D6. Zhuang, et al., Appl Microbiol Biotechnol (2017) 101:5997–6006 informan sobre una línea celular CHO que expresa un anticuerpo monoclonal anti-CD52 humanizado (mAb-TH) cultivado en modo de lote alimentado y perfusión, y luego purificado. Se caracterizaron los atributos críticos de calidad de estas variantes de mAb y se investigaron las propiedades farmacocinéticas (PK). El cultivo de perfusión produjo fucosa similar, más galactosa y una mayor proporción de ácido siálico en el mAb anti-CD52 en comparación con el cultivo de lote alimentado. Zhuang descubrió que el anticuerpo producido por cultivos de lote alimentado y perfusión mostró perfiles farmacocinéticos similares in vivo (Resumen).

Zhuang informa que ‘algunas publicaciones han demostrado que el ácido siálico (ácido N-gliconuramínico, NGNA) de origen murino puede causar inmunogenicidad en monos y humanos e influir aún más en el perfil farmacocinético; sin embargo, no hemos encontrado que la presencia de NGNA afecte las propiedades farmacocinéticas. De hecho, no hay consenso sobre si el nivel de sialilación afecta la vida media sérica del anticuerpo’.

D7. Falck, et al, mAbs, (2020) 13:1, 1865596 utilizaron una combinación de glicoingeniería y mediciones de PK resueltas por glicofoma mediante espectrometría de masas (EM) para evaluar los efectos de la glicofoma en la PK. Falck descubrió que ‘sorprendentemente, la sialilación ligada a α 2,3 no afectó la depuración, lo que contradice la participación del receptor de asialoglicoproteína en la depuración de mAb’ (Resumen).

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

(...)

Con base en los datos resumidos en la Figura 5 (mostrada a continuación), Falck informa que “la galactosilación disminuyó el aclaramiento mientras que la sialilación adicional no lo hizo. En relación con G0F, G1F mostró un aclaramiento reducido y una vida media aumentada, aunque, con un cambio de 0,6 a 0,9 veces, el efecto fue menor. Con un cambio de 0,7 y 0,8 veces, respectivamente, G2S1F y G2S2F se comportaron de manera similar a G1F mostrando un aclaramiento reducido y una vida media aumentada [en relación con G0F]” (Página e1865596-5, columna derecha). En este sentido, Falck concluye que “si bien se podría esperar que la sialilación reduzca el aclaramiento, no observamos un efecto de la sialilación ligada a α 2,3 investigada en el mAb ST3. G2S1F y G2S2F tuvieron la misma tasa de aclaramiento y ninguno se comportó de manera diferente a G1F” (Página e1865596-7, columna derecha).

Falck también señala que se sabe que la sialilación reduce el aclaramiento en otros productos biofarmacéuticos, como la eritropoyetina (Página e1865596-2, columna izquierda).

D8. Huang, et al., *Analytical Biochemistry* 349 (2006) 197–207 estudiaron el impacto de la glicosilación de dominio variable en la depuración de anticuerpos mediante la realización de una caracterización por cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS). Huang informa que ‘A diferencia de muchos otros agentes terapéuticos glicosilados que no son anticuerpos, no existe una fuerte correlación entre las estructuras de oligosacáridos en la región Fv y sus tasas de depuración in vivo’ (Resumen).

Huang resume lo siguiente en sus conclusiones:

Una caracterización detallada por LC/MS de un anticuerpo monoclonal anti-Ab humanizado con una glicosilación de CDR2 de VH descrita aquí ha demostrado que mientras que el glicano Fc es la típica estructura biantenaria, poco sialilada con un contenido variable de Gal, el glicano Fv está ocupado por carbohidratos biantenarios con un contenido variable de ácido siálico. En el caso de este anticuerpo, no se observaron diferencias con respecto a la afinidad de las especies sialiladas frente a las desialiladas por el ligando. Además, el estudio actual demostró que el contenido de ácido siálico del CDR2 de VH tiene un impacto mínimo en las propiedades de depuración del anticuerpo. La determinación caso por caso de la contribución de los carbohidratos del dominio Fv para comprender las estructuras de las glicoformas y sus contribuciones relativas a la afinidad, la depuración y otras propiedades bioquímicas/biofísicas será importante para definir las estrategias de control para anticuerpos con glicosilación de dominio variable.

D9. Keck, et al., *Biologicals* 36 (2008) 49e60 es un estudio que caracteriza una glucoproteína compleja cuyo aclaramiento metabólico variable en humanos depende del contenido terminal de N-acetilglucosamina. En la sección de discusión, Keck resume que:

Aunque la fuente de variabilidad encontrada con mayor frecuencia en la farmacocinética de las glucoproteínas está relacionada con el ácido siálico, es la ausencia de ácido siálico la que expone los residuos de galactosa subyacentes que, en consecuencia, pueden ser reconocidos por el receptor de asialoglicoproteína. Además, la afinidad de unión depende en gran medida de la cantidad y las orientaciones de los residuos de galactosa. (...) En la mayoría de los casos en los que el ácido siálico controla los parámetros farmacocinéticos, no es la cantidad de ácido siálico el parámetro de interés sino más bien el grado en el que está ausente. Si bien el contenido general de galactosa terminal es

Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

importante, el contenido y la distribución de glicanos con dos o más residuos de galactosa terminales, si se pueden medir, serían la información más útil para ayudar a comprender la variabilidad farmacocinética.

(...)

Con base en las divulgaciones de la técnica citada, los expertos en la materia no habrían predicho que la supersialilación del Fab, en particular la VL, del anticuerpo A-1 (3BNC117) y su variante 1.52.64-1 habría dado como resultado necesariamente una semivida sérica aumentada/propiedades de depuración disminuidas.

En este aspecto, 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.

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.

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 los anteriores argumentos, se aclara que las referencias citadas por el solicitante como D4 (Liu, et al.), D5 (Naso, et al.), D6 (Zhuang, et al.) y D7 (Falck, et al.) no mencionan que la sialilación se lleve a cabo en la región Fab del anticuerpo, específicamente D4, D5 y D7 se refieren al contenido de ácido siálico en la región Fc, mientras que D6 no establece en qué parte del anticuerpo se presenta la sialilación. Por lo que, se trata de regiones distintas del anticuerpo y no son comparables los resultados obtenidos en estas referencias frente a lo divulgado en D3.

Adicionalmente, el documento D4 cita a Scallon, et al., indicando que no se evaluó la farmacocinética de los anticuerpos generados y no es posible establecer el efecto de la sialilación en dichos parámetros. Además, el argumento según el cual la sialilación interfiere con la unión a FcγRIIIa, lo que conduce a una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) reducida no es pertinente, puesto que, como ya se mencionó, las modificaciones evaluadas en el documento se llevaron a cabo en la región Fc, que es la que interactúa con el receptor FcγRIIIa, y no en la región Fab del anticuerpo. De igual manera, la solicitud no analiza la influencia de la sialilación en la ADCC, por lo que tampoco se puede hacer una comparación al respecto.

Por su parte, el documento D5 se centra en comparar la unión, farmacocinética y ADCC de un anticuerpo con bajo contenido de ácido siálico frente a un anticuerpo de control y un anticuerpo con contenido mínimo de ácido siálico que fue tratado *in vitro* con una sialidasa A, pero no analiza el efecto de anticuerpos altamente sialilados. De modo que, la conclusión respecto a que la semivida circulante no fue diferente entre los tres anticuerpos probados es irrelevante, ya que no hay una comparación directa con un anticuerpo con alto contenido de ácido siálico.

En cuanto a los documentos D6 y D7, el primero solamente señala que la presencia de NGNA (ácido N-glicolilneuramínico) no afecta las propiedades farmacocinéticas del anticuerpo, mientras que D7 menciona que, aunque cabría esperar que la sialilación disminuyera el aclaramiento, no se observó un efecto de la sialilación ligada a $\alpha 2,3$

Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

investigada en el anticuerpo ST3. Cabe reiterar que ninguno de estos documentos evalúa la sialilación en la región Fab de los anticuerpos.

Respecto a D8 (Huang, et al.), le asiste razón al solicitante al indicar que el documento establece que el contenido de ácido siálico en el CDR2 de la VH del anticuerpo anti-A β tiene un impacto mínimo en las propiedades de depuración. No obstante, también señala que *“en el caso de otras moléculas de fusión Fc, el estado de glicosilación del componente no Fc ha demostrado tener un impacto en las propiedades de aclaramiento de las moléculas. La determinación caso por caso de la contribución de los carbohidratos del dominio Fv para comprender las estructuras de las glicoformas y sus contribuciones relativas a la afinidad, la eliminación y otras propiedades bioquímicas/biofísicas será importante para definir las estrategias de control de los anticuerpos con glucosilación de dominio variable”*. Por lo que, estos resultados tampoco desvirtúan las enseñanzas del documento D3 citado por esta Oficina en el examen de nivel inventivo.

Por otra parte, el documento D9 (Keck, et al.) concluye que en la mayoría de casos en los que el ácido siálico controla los parámetros farmacocinéticos, el parámetro de interés no es la cantidad de ácido siálico, sino el grado en que está ausente. Indicando que el contenido y la distribución de los glicanos con dos o más residuos de galactosa terminal sería la información más útil para ayudar a comprender la variabilidad de la PK. Es preciso resaltar que el documento caracteriza los sacáridos terminales en nueve lotes de la glicoproteína lenercept, que comprende el dominio Fc de la IgG1 humana y dos dominios de unión al TNF derivados de la porción extracelular del TNFR1 (no se trata de un anticuerpo) y no hace una comparación directa de la semivida entre proteínas con alto y bajo grado de sialilación.

En conclusión, a pesar de que el solicitante argumenta que la sialilación no tiene un impacto significativo en las propiedades de depuración/semivida del anticuerpo, los documentos citados en la respuesta no hacen una comparación directa del contenido de ácido siálico en la región Fab o variable del anticuerpo respecto a su semivida en suero. En contraste, el documento D3 trasladado en el examen 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 aumenta la semivida de los anticuerpos, como es el caso del cetuximab y el anticuerpo anti-TA-MUC1 PankoMab.

Por lo tanto, una persona normalmente versada, interesada en obtener un anticuerpo con una mayor semivida 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.

El solicitante sostiene que:

“Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° 11589, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.”

Esta Oficina aclara que ya se han realizado 3 exámenes de patentabilidad, y que esta Oficina no considera necesario realizar un cuarto examen de patentabilidad teniendo en cuenta que no se presentó una modificación sustancial del capítulo reivindicatorio, ni el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad; además de que es posible

Resolución N° 1503

Ref. Expediente N° NC2020/0016559

seguir empleando los documentos citados en el Oficio N° 11589, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0016559 el 11 de septiembre de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPOS QUE SE DIRIGEN AL GP120 DE VIH Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPOS QUE SE DIRIGEN AL GP120 DE VIH Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a GILEAD SCIENCES, INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 27 de enero de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.01.27
17:07:29 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.