

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

PI.- **GILEAD SCIENCES, INC.**-Solicitud de Patente de Invención para  
**"ANTICUERPOS QUE SE DIRIGEN AL GP120 DE VIH Y COMPOSICIONES  
QUE LOS COMPRENDEN"**. -Expediente número **NC2020/0016559** – Clase  
**A61P 31/18**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 9 de febrero del 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **2277** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

### 3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

#### **3.1. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio**

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

- ♦ *"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".*

Con respecto a esta objeción, se señala que **la reivindicación 1** se modificó de acuerdo con la sugerencia del examinador eliminando las combinaciones de CDRs que no hacían referencia a los anticuerpos A-1 y 1.52.64-1. Por lo tanto, la invención fue restringida únicamente a los anticuerpos obtenidos y probados en la descripción, de manera que la objeción en este aspecto puede darse por superada.

- ♦ *"**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". Adicionalmente, "**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".*

En este aspecto, me permito aclarar que **la reivindicación 2** fue modificada eliminando las combinaciones de VH y VL que contenían la secuencia ID NO: 473. Adicionalmente, también se eliminaron las combinaciones de secuencias que no se encontraban comprendidas en la reivindicación 1. Por lo tanto, las objeciones con respecto a esta reivindicación pueden darse por superadas.

- ♦ *"**La reivindicación 5** no es clara porque presenta un error de redacción: (residuos de ácido siálico. residuos ácidos). Se sugiere realizar los ajustes pertinentes".*

Con respecto a esta reivindicación, me permito informar que el error de transcripción presente en **la reivindicación 5** fue corregido eliminando la frase "residuos ácidos" y, por lo tanto, la objeción puede darse por superada.

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

En este aspecto, me permito señalar que el error presente en **las reivindicaciones 8 y 10** fue corregido y, por ende, la objeción en este aspecto puede darse por superada.

- ♦ *"**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".*

En este aspecto, se señala que **la reivindicación 9** fue modificada eliminando la expresión "compite con", por lo tanto, ya no puede considerarse que la reivindicación está definida por un resultado a alcanzar y se puede dar por superada la objeción.

- ♦ *“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”.*

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.

- ♦ *“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 este aspecto, me permito informar que la **reivindicación 13** se modificó de acuerdo con la sugerencia del examinador eliminando la expresión “adecuada para administración a un sujeto humano”. Por lo tanto, la reivindicación 13 ya no hace referencia a materia no patentable y puede darse por superada esta objeción.

- ♦ *“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”.*

En relación con lo anterior, se señala que **las reivindicaciones 14 – 16** fueron eliminadas. Por lo tanto, la objeción en este aspecto 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.

#### **4. NIVEL INVENTIVO**

El Examinador objeta el nivel inventivo de las **reivindicaciones 1 – 11 y 13** a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** “*Human immunodeficiency virus neutralizing antibodies and methods of use thereof*” (WO2012/158948) y **D3** “*The Emerging Importance of IgG Fab Glycosylation in Immunity*” (van de Bovenkamp, et al., Journal of immunology).

En este aspecto, el examinador considera que **D1** es el estado del arte más cercano porque 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.

Adicionalmente el examinador señala que:

- (i) El alineamiento entre las secuencias de cadena pesada 387 (**D1**) y 182 (esta solicitud) arroja como resultado un 100% de similitud.
- (ii) El alineamiento entre las secuencias de cadena ligera 558 (**D1**) y 223 (esta solicitud) arroja como resultado un 100% de similitud.
- (iii) La única diferencia entre **D1** y esta solicitud se encuentra en la reivindicación 1 de la presente invención, donde se mencionan las características "*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*".
- (iv) No hay evidencia de que al incluir los porcentajes de sialilación mencionados en la 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%*.
- (v) Incluir un mayor porcentaje de sialilación para mejorar las propiedades de un anticuerpo ya se encuentra divulgado en **D3**.

En consecuencia, el examinador afirma que una persona versada en la materia podría tomar el anticuerpo de unión a la glicoproteína gp120 del VIH divulgado en **D1** y modificarlo incluyendo residuos de ácido siálico para aumenta su semivida como lo divulga **D3**, para así llegar al objeto de la presente invención.

Frente a lo anterior, 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: "*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*". 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 evidenciado de que al incluir los porcentajes de sialilación mencionados en la 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).

♦ **Diferencias técnicas entre lo revelado en la reivindicación 1 de la solicitud frente a las enseñanzas del documento D1**

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.

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.

♦ **La diferencia de D1 con la solicitud no es obvia a partir de las enseñanzas de D3**

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 FcγRIIIa, 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.

## 5. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **2277**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

6. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **268 a 271** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **13 reivindicaciones**.
- Anexo A – Liu, 2015 (**D4**).

7. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por la modificación mencionada se efectuó a través de la plataforma SIPI.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de la modificación y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: [notificacionespatentes@lloredacamacho.com](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)