

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 4 de julio del 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **11589** 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. Modificación del capítulo reivindicatorio

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones del Examinador. Así, el nuevo capítulo reivindicatorio se resume a continuación:

- ♦ **Nueva reivindicación 1:** Se basa en la reivindicación 1 actualmente presentada, donde se cambia la frase "*al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos el 90%, o más*" por la frase "*del 60% al 90%*".
- ♦ **Nuevas reivindicaciones 2 - 4:** Corresponden a las reivindicaciones 2 - 4 actualmente presentadas.
- ♦ **Nueva reivindicación 5:** Se basa en la reivindicación 5 actualmente presentada, donde se elimina la frase "*por ejemplo, de 1 a 4 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 3 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 2 residuos de ácido siálico*".
- ♦ **Nuevas reivindicaciones 6 y 8:** Corresponden a las reivindicaciones 6 y 8 actualmente presentadas.

- ♦ **Nueva reivindicación 7:** Se basa en la reivindicación 7 actualmente presentada, donde se elimina la frase "*opcionalmente en donde los glicanos están sialilados terminalmente*".
- ♦ **Nueva reivindicación 9:** Se basa en la reivindicación 9 actualmente presentada, refiriéndose únicamente a la materia del ítem (b), (ii).
- ♦ **Nueva reivindicación 10:** Reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 9. Se refiere al ítem (b), (iii) de la reivindicación 9 actualmente presentada.
- ♦ **Nueva reivindicación 11:** Corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada.
- ♦ **Nueva reivindicación 12:** Se basa en la reivindicación 11 actualmente presentada, donde se elimina la característica opcional de la reivindicación.
- ♦ **Nueva reivindicación 13:** Reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 12. Se refiere a la característica opcional de la reivindicación 11 actualmente presentada.
- ♦ **Nueva reivindicación 14:** Se basa en la reivindicación 12 actualmente presentada, donde solo se menciona la materia del ítem (a) y se ajustan las dependencias.
- ♦ **Nueva reivindicación 15:** Se basa en la reivindicación 12 actualmente presentada, donde se menciona la materia del ítem (b), se eliminan las características opcionales y se ajustan las dependencias.
- ♦ **Nueva reivindicación 16:** Reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 15. Se refiere a la característica opcional (iii), (I) de la reivindicación 12 actualmente presentada.
- ♦ **Nueva reivindicación 17:** Reivindicación dependiente de las nuevas reivindicaciones 15 y 16. Se refiere a la característica opcional (iv), (II) de la reivindicación 12 actualmente presentada.
- ♦ **Nueva reivindicación 18:** Reivindicación dependiente de las nuevas reivindicaciones 15-17. Se refiere a las características opcionales (iv), (III-IX) de la reivindicación 12 actualmente presentada y se elimina la frase "*por ejemplo, de 1 a 4 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 3 residuos de ácido siálico, por ejemplo, de 1 a 2 residuos de ácido siálico*" del ítem (iv), (IV).
- ♦ **Nueva reivindicación 19:** Se basa en la reivindicación 13 actualmente presentada, donde se elimina la característica opcional de la reivindicación y se ajustan las dependencias.
- ♦ **Nueva reivindicación 20:** Reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 19. Se refiere a la característica opcional de la reivindicación 13 actualmente presentada.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio comprende **20 reivindicaciones** que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

3.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio el Examinador afirma lo siguiente:

- ♦ *“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”.*

Al respecto, me permito señalar que **la nueva reivindicación 1** no menciona el término “al menos” y se encuentra definida por un rango concreto. Por lo tanto, la objeción en este aspecto puede darse por superada.

- ♦ *“**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”.*

En relación con lo anterior, me permito aclarar que **las nuevas reivindicaciones 5, 7, 9, 12, 14 y 19** no mencionan las expresiones “por ejemplo” y “opcionalmente”. Adicionalmente, en las nuevas reivindicaciones dependientes 13, 16-18 y 20 se incluyeron las características opcionales. Por lo tanto, la objeción puede darse por superada.

- ♦ *“**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”.*

En este aspecto, me permito informar que **la nueva reivindicación 9** no menciona las frases “un segundo agente para tratar una infección por VIH” y “un agonista del receptor tipo Toll (TLR)”. Además, el numeral (iii) de la reivindicación 9

actualmente presentada ahora corresponde a **la nueva reivindicación 10** para aclarar el hecho de que esta materia no hace parte del literal b). Por lo tanto, las objeciones pueden darse por superadas.

- ♦ **"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"; **"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 relación con lo anterior, 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.

4. NIVEL INVENTIVO

El Examinador objeta el nivel inventivo de las **reivindicaciones 1 – 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 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) El efecto que se logra al incluir los porcentajes de sialilación mencionados en la reivindicación 1 es que el anticuerpo presenta una menor tasa de depuración.
- (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 **nueva reivindicación 1** 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 del 60 % al 90% de los sitios de glicosilación de unión a N en la VL están sialilados".*

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.

♦ **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 "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.

♦ **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 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 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.

El documento **D3** también menciona que: el alto grado de sialilación de los glicanos Fab de la IgG sérica podría deberse, en parte, a la eliminación selectiva de estructuras no sialiladas a través del receptor de asialoglicoproteína hepática (Página 1436).

Para complementar los argumentos previamente presentados, me permito informar que varias publicaciones en la literatura científica proporcionan datos que demuestran que **la sialilación de los glicanos Fab NO se correlacionan con una vida media sérica prolongada**, como se muestra a continuación:

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 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 (αTNF) 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 sialilizaron 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 sialilizaron 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 perfiles PK de los tres anticuerpos [control (expresado a partir de células CHO que no expresaban sialidasa A), anticuerpo LoSA y anticuerpo -SA (el anticuerpo de control fue tratado con sialidasa A)] se expresaron como porcentaje de dosis inicial a lo largo del tiempo. **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).

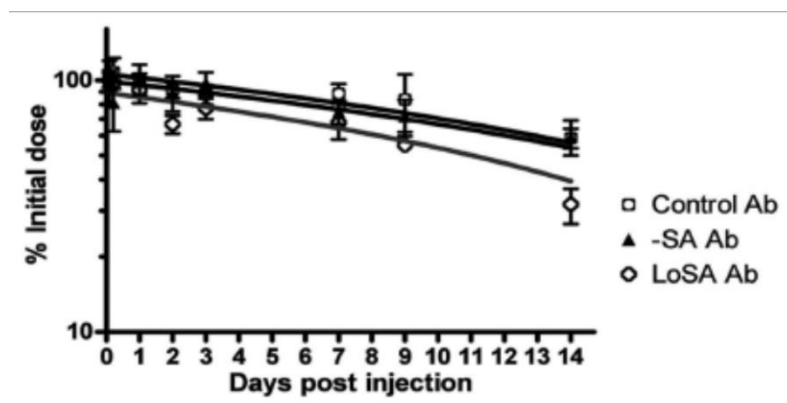


Figure 9. Pharmacokinetic profiles of antibodies in BALB/c mice. Time course of Ab concentrations in BALB/c mouse sera following intra-peritoneal administration at 1.5 mg/kg of normal untreated Ab (control Ab), low sialic acid (LoSA) Ab or minimal sialic acid (-SA) Ab. Each point represented 4 mice and data were expressed as mean $\pm$ SEM. Results were normalized to the % maximal dose (at 2 h) and plotted as linear regressions. No significant difference was observed between the slopes of individual animals in the 3 study groups, $p = 0.75$.

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).

Los datos se resumen en la Tabla 2, como se evidencia a continuación:

Table 2 PK parameters [mean ± standard deviation (S.D.)] from a multi-dose study in cynomolgus monkeys

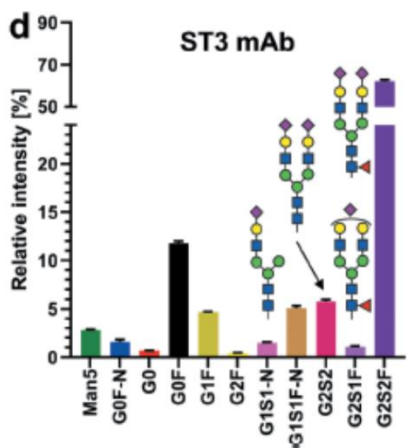
	First dose		Last dose	
	Cmax/dose (kg/L)	AUC/dose (0–48 h) (h µg/mL)	Cmax/dose (kg/L)	AUC/dose (624–672 h) (h µg/mL)
Fed-batch 3.0 mg/kg	17.86 ± 2.75	533.14 ± 122.91	30.73 ± 12.49	2523.41 ± 919.46
Perfusion 3.0 mg/kg	16.09 ± 2.32	582.33 ± 82.31	33.47 ± 7.05	2725.52 ± 1684.67

Cmax maximum serum mAb concentration, AUC area under the curve

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 α2,3 no afectó la depuración, lo que contradice la participación del receptor de asialoglicoproteína en la depuración de mAb” (Resumen).

Adicionalmente, Falck informa que “El impacto de la glicosilación de mAb en su PK sigue siendo controvertido. Se han informado varias influencias” (Página e1865596-2, columna izquierda), y evaluó los perfiles de glicosilación como correlacionados con la PK en ratas Wistar de cuatro anticuerpos de herramienta diferentes, uno de los cuales era un glicano completamente galactosilado, completamente α2,3-sialilado (ST3), como se muestra a continuación en la Figura 3d:



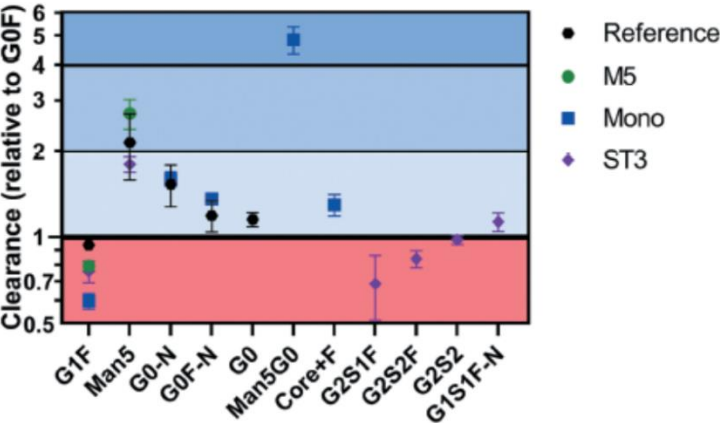
Las variantes de glicosilación G1S1-N, G2S2, G2S1F, G2S2F tienen residuos terminales de ácido acetilneuramínico N (NANA). G se refiere a galactosilación; S se refiere a sialilación.

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).

Variants	Reference CL (mL/day/kg)	M5 CL (mL/day/kg)	Mono CL (mL/day/kg)	ST3 CL (mL/day/kg)
G0F	4.3±0.7	2.8±0.6	3.1±0.4	4.1±1.2
G1F	4.0±0.7*	2.2±0.5***	1.9±0.3****	3.1±0.7**
Man5	9.1±1.2**	7.4±1.8***	-	7.5±2.5**
G0-N	6.5±1.0**	-	4.9±0.5****	-
G0F-N	5.1±0.6*	-	4.2±0.5****	-
G0	4.9±0.6**	-	-	-
Man5G0	-	-	14.7±1.0****	-
Core+F	-	-	4.2±0.7**	-
G2S1F	-	-	-	2.9±1.1**
G2S2F	-	-	-	3.4±1.0**
G2S2	-	-	-	4.0±1.2
G1S1F-N	-	-	-	4.7±1.4*
Total	4.4±0.5 ¹	5.7±1.1 ¹	4.1±0.6 ¹	3.7±1.0 ¹

Color code for fold change in clearance compared to G0F: 0.5-1; 1; 1-2; 2-4; ≥4



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. Un glicano con una sola galactosa tiene una afinidad extremadamente baja y los glicanos con dos residuos terminales de galactosa solo se unen débilmente. Por lo tanto, la asialotransferrina circula en el suero con una vida media comparable a su forma sialilada, como consecuencia de que transporta predominantemente glicanos biantenarios. **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 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.**

En resumen, las divulgaciones de Naso, Zhuang, Falck, Huang y Keck enseñan que los niveles de sialilación de Fab no tienen correlación o, en el mejor de los casos, tienen una correlación impredecible con la semivida sérica o la depuración de un anticuerpo.

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.

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° 11589, 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 **20 reivindicaciones**.
- Anexo A – Liu, 2015 (**D4**).
- Anexo B – Naso, 2010 (**D5**).
- Anexo C – Zhuang, 2017 (**D6**).
- Anexo D – Falck, 2020 (**D7**).
- Anexo E – Huang, 2006 (**D8**).
- Anexo F – Keck, 2008 (**D9**).
- Anexo G - Scallon, 2007.

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**