

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

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

**Re: Expediente N° 16-146.776**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HETERODIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T CONTRA CD3, HER2 CD38, OX40, EGFR O CD20”**

**Solicitante: GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**

**Nuestra Ref.: P2017/200007**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 1729, NOTIFICADO EL 16 DE FEBRERO DE 2018**

**(PRIMER EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 27 de enero de 2017 como respuesta al examen de forma.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 10;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 11, en donde se adicionó la expresión “*que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido*”, la cual tiene soporte en la antigua Reivindicación 1;
- las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 12 y 13, respectivamente;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora señala que el título de la invención no se refiere al objeto de la invención puesto que no hace referencia a los antígenos a los cuales se unen los anticuerpos biespecíficos.

b- Atendiendo las amables sugerencias de la Examinadora y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS HETERODIMÉRICAS DE  
REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T CONTRA CD3, HER2 CD38, OX40, EGFR  
O CD20”

3. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 a 3 reclaman resultados a alcanzar. La Examinadora sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por características técnicas estructurales que producen dichos resultados, por ejemplo limitar las Reivindicaciones 1 a 3 de acuerdo con la Reivindicación 7;
- las Reivindicaciones 1 a 3 carecen de claridad debido a que el anticuerpo biespecífico se define sólo por las CDR de un dominio. La Examinadora sugiere indicar a qué otro antígeno se dirige el anticuerpo incluyendo las características estructurales. Adicionalmente, los CDRs de las Reivindicaciones 1 a 3 carecen de claridad ya que se definen como parte de cadenas pesadas o ligeras, en donde la Examinadora sugiere indicar que son de cadena variable pesada o ligera;
- las Reivindicaciones 1 a 3 reclaman modificaciones en un dominio CH3, pero dicho dominio no está definido por ninguna secuencia en particular. La Examinadora sugiere definir estructuralmente el dominio incluyendo su secuencia, modificaciones y posiciones particulares donde éstas ocurren;
- la Reivindicación 4 carece de claridad puesto que reclama 12 grupos de CDRs que se enlazan a un antígeno, sin embargo no indica cuál es el antígeno;
- las Reivindicaciones 7 a 9 carecen de concisión debido a que reclaman sustituciones en la región marco de una cadena variable pesada, pero no se

define la secuencia particular o específica en la que se realizan tales sustituciones.

b- En primer lugar y en respuesta a las objeciones de la Examinadora, llamo respetuosamente su atención sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 10, por lo que considero superada cualquier objeción relacionada con dichas reivindicaciones.

Ahora bien, me permito resaltar que la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 11) reclama una inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en donde el primer y segundo polipéptido se encuentran estructuralmente definidos por sus secuencias de aminoácidos y el antígeno al que se unen, como lo son CD3 épsilon, HER2, CD38, OX40, EGFR, y CD20. Adicionalmente, las Reivindicaciones 2 y 3 reclaman un método de producción de dicha inmunoglobulina heterodimérica o fragmento de la misma, pues debido a la relación de dependencia que existe entre la Reivindicación 1 y la 2, las características estructurales definidas en la Reivindicación 1 se mantienen en la Reivindicación 2.

En conclusión, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que las reivindicaciones carecen de unidad de invención, puesto que comprende dos grupos de invenciones no relacionados entre sí y que no comparten un único concepto inventivo. Cada uno de los grupos se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. Según la Examinadora, los grupos inventivos son los siguientes:

- Grupo 1: Anticuerpos biespecíficos con dos dominios de unión a antígeno, donde un primer dominio se une a CD3 y el segundo dominio se une a otro antígeno seleccionado de HER2, CD38, OX40 y EGFR, en donde los CDRs de la cadena variable pesada de unión a CD3 tienen las SEQ ID NO: 194 a 196 y los CDRs de la cadena variable ligera de unión a CD3 tienen las SEQ ID NO: 197 a 199. Además, cada uno de los dominios constantes CH3 del anticuerpo biespecífico consta de una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada entre el grupo que consta de 3, 5, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®) y método para su

producción *in vitro* (Reivindicación 1 y Reivindicaciones 4 a 13 parcialmente).

- Grupo 2: Anticuerpos biespecíficos con dos dominios de unión a antígeno, donde un primer dominio se une a CD3 y el segundo dominio se une a otro antígeno seleccionado de HER2, CD38 y CD20, en donde los CDRs de la cadena variable pesada de unión a CD3 tienen las SEQ ID NO: 200 a 202 o 352 a 354 y los CDRs de la cadena variable ligera de unión a CD3 tienen las SEQ ID NO: 203 a 205 o 355 a 357. Además, cada uno de los dominios constantes CH3 del anticuerpo bioespecífico consta de una sustitución de aminoácido en una posición seleccionada entre el grupo que consta de 3, 5, 20, 22, 26, 27, 79, 81, 84, 84.2, 85.1, 86, 88 y 90 (numeración IMGT®) y método para su producción *in vitro* (Reivindicaciones 2 y 3 completamente y Reivindicaciones 4 a 13 parcialmente).

b- En respuesta a la objeción de la Examinadora, llamo nuevamente su atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el cual corresponde a un único grupo inventivo dirigido a una inmunoglobulina heterodimérica, en donde una de las regiones de unión a antígeno se une a CD3 y la otra se une a un antígeno diferente, que se encuentra adecuadamente definido en la nueva Reivindicación 1. Además, el nuevo alcance reclama una inmunoglobulina que se ha sometido a tecnología BEAT y en la que los polipéptidos del heterodímero están definidos estructuralmente.

En vista de lo anterior, me permito resaltar entonces que para fundamentar una afectación válida contra la unidad de invención, el Manual Andino de Patentes (MAP) señala que “*la solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo*”.<sup>1</sup> En el presente caso, cualquier persona medianamente versada en la materia sería capaz de comprender que las diferentes modalidades de la inmunoglobulina heterodimérica reclamada en la presente invención comparten un único concepto inventivo estando estrechamente relacionados en su estructura y actividad. Por lo tanto, considero superada la objeción elevada.

5. a- La Examinadora considera que el grupo inventivo 2 carece de nivel inventivo a la luz de EP2522724 (D1).

La Examinadora señala que D1 es el documento más cercano a la invención porque divulga un método para purificar anticuerpos biespecíficos de alta pureza por medio de cromatografía de afinidad a la proteína A. D1 divulga específicamente un anticuerpo anti-GPC3 y un anti-CD3 sustituidos en las posiciones 356, 439 y 435 (numeración EU) de la

---

<sup>1</sup> Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 8.1

región constante, en donde dichas sustituciones permiten obtener un anticuerpo heterodimérico con una pureza superior al 98%. Además, D1 divulga sustituciones en la región pesada variable en las posiciones H15-H23, H56-H59, H63-H72 y H79-H83 (numeración EU). D1 también describe un método que consiste en preparar ADN que codifica el anticuerpo, introducir dicho ADN en una célula huésped y recoger los productos expresados mediante cromatografía de afinidad en la Proteína A. La Examinadora también señala que las secuencias de CDR citadas en la presente solicitud son las mismas que en el anticuerpo de D1 (SEQ ID NO: 27 de D1).

La diferencia entre D1 y la Reivindicación 2 son las sustituciones específicas en el dominio constante. Sin embargo, tal diferencia no proporciona un efecto técnico, por lo que el problema técnico se puede redactar así: “¿cómo modificar el anticuerpo de D1 para obtener un anticuerpo bioespecífico alternativo?”.

Sin embargo, D1 menciona mutaciones en algunas de las posiciones 250-255, 308-317 y 430-436 (numeración EU) de la región constante del anticuerpo, lo que afecta la unión a la Proteína A. La Examinadora concluye de lo anterior que la persona medianamente versada en la materia usaría las enseñanzas de D1 para llegar a la Reivindicación 2 de la presente invención.

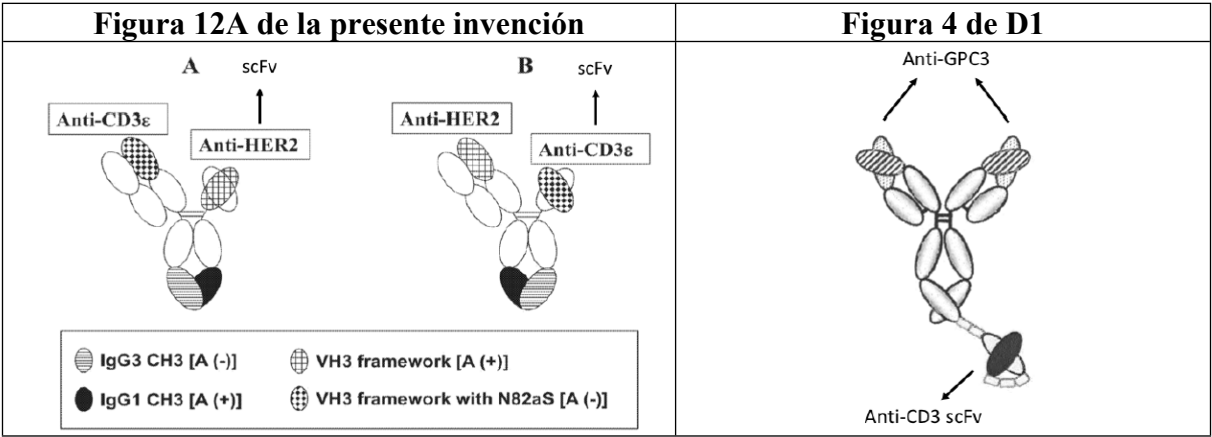
b- En primer lugar, nuevamente me permito señalar que la invención reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto consiste en una inmunoglobulina heterodímera que comprende dos polipéptidos, en el que uno de los polipéptidos se dirige a CD3 y el otro a un antígeno diferente y en el que uno de los polipéptidos se une a la Proteína A y el otro no. Adicionalmente, el anticuerpo biespecífico de la invención se ha sometido a tecnología BEAT por sus siglas en inglés (*Bispecific Engagement by Antibodies based on the T cell receptor*), lo que permite evidenciar que una de las dos regiones Fab se ha reemplazado con un scFv que se dirige al mismo antígeno que la región Fab que se reemplazó. Además, la inmunoglobulina heterodimérica de la presente invención se define estructuralmente en la Reivindicación 1 a través de la estructura de cada uno de los polipéptidos dependiendo al que se une, por lo que comprende 13 modalidades estructuralmente definidas.

Ahora bien, D1 divulga métodos basados en la modificación de aminoácidos de anticuerpos biespecíficos para alterar su capacidad de unión a la Proteína A, mejorando así su pureza a través de una etapa de purificación de la Proteína A.

Por todo lo anterior, la diferencia entre la materia divulgada en D1 y la materia reclamada en la presente solicitud no consiste únicamente en las sustituciones específicas en el dominio constante como lo señala la Examinadora. Por el contrario, la invención divulgada

en D1 y la reclamada en la presente invención difieren en más elementos estructurales, puesto que D1 no divulga una tecnología BEAT para modificar los anticuerpos que enseña, por lo tanto D1 divulga anticuerpos con dos regiones Fab, mientras que la presente invención se refiere a anticuerpo con una región Fab y un scFv.

Adicionalmente, el anticuerpo biespecífico anti-CD3 que enseña D1 (SEQ ID NO: 27) es estructuralmente diferente a los anticuerpos biespecíficos anti-CD3 de la presente invención (como se muestra en la tabla de abajo) ya que son anticuerpos monoespecíficos anti-GP3 que se han relacionado con un scFv que se dirige a CD3. Lo anterior se evidencia al comparar la Figura 12 A de la presente solicitud con la Figura 4 de D1, pues en la primera se observa que los anticuerpos reclamados de la presente invención no tienen una secuencia scFv unida a su región constante, mientras que los anticuerpos de D1 sí tienen dicha unión. Asimismo, el brazo más corto de los anticuerpos de la presente invención es un scFv y no una región Fab como se observa en los anticuerpos de D1.



Además, vale la pena resaltar que la presente solicitud describe estudios en los que se puede deducir que el tratamiento con el anticuerpo BEAT HER2/CD3-1, en presencia de células efectoras humanas inducen una completa supresión del crecimiento del tumor en la mayoría de los animales (18/20 tumores, figuras 18B a 18C). De hecho, 18 días después del último día de tratamiento, sólo el 11% de los tumores (2/18) comenzó a crecer de nuevo, lo que indica la eficacia antitumoral potente del anticuerpo BEAT HER2/CD3-1 de la invención. En consecuencia y a raíz de los resultados, salta a la vista el efecto técnico que presenta la materia reclamada de la presente invención, hecho que de ninguna manera es comparable con las enseñanzas de la técnica anterior.

Por todo lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para diseñar una inmunoglobulina heterodimérica como la de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional, puesto que ésta tiene un gran número de diferencias estructurales con respecto a D1. De hecho, se requieren múltiples cambios estructurales del anticuerpo divulgado en D1 para llegar a la inmunoglobulina heterodimérica reclamada actualmente, que incluyen

sustituciones específicas en el dominio constante, tecnología BEAT para modificar los anticuerpos, entre otros. Estos cambios no son divulgados por las enseñanzas generales o los ejemplos de D1.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias estructurales encontradas entre la materia reclamada frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos<sup>2</sup>. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**<sup>3</sup>. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) *de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”<sup>4</sup> (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que la inmunoglobulina heterodimérica que se reclama en la presente solicitud no pudo haber sido predicha con éxito a partir de D1, y mucho menos sus sorprendentes resultados.

En conclusión, el nivel inventivo de las invenciones debería reconocerse cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo, lo cual se evidencia en este caso. Por lo tanto, considero respetuosamente que la materia aquí reclamada resulta inventiva frente a las enseñanzas de D1.

6. Adicionalmente, y solo a título ilustrativo, me permito resaltar que se ha concedido el derecho de patente al concepto inventivo de la presente invención en Estados Unidos.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen al SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

---

<sup>2</sup> Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

<sup>3</sup> Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1.

<sup>4</sup> Guía de la SIC, sección 2.13.2.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

8. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen;