

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2016/0005576

Asunto: Solicitud de patente para: CONSTRUCTOS DE ANTICUERPO
MULTIESPECÍFICO Y ESTABILIDAD MONOMÉRICA.

Solicitante: UCB BIOPHARMA SPRL

Fecha de solicitud: 20 de diciembre de 2016

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 2864, notificado por fijación en lista el 12 de marzo de 2018, estando en el plazo establecido para esto toda vez que solicité prórroga el 08 de junio de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 16 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Las características de la antigua Reivindicación 9 fueron incluidas en la Reivindicación 1.
- Se eliminó la Reivindicación 17.
- Se eliminó el enlace gramatical “o consiste” de la Reivindicación 1, así como los términos “sdAb” y “scFv”, y la expresión “en cuyo caso al menos uno de V_1 o V_2 es un dsFv o dsscFv”.
- Las reivindicaciones correspondientes, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido

por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

El Examinador considera que el Capítulo Reivindicatorio no es claro por las siguientes razones:

- i. La reivindicación 1 carece de claridad y concisión porque:
 - a. Incluye dos enlaces gramaticales: "*comprende o consiste en*".
 - b. No hace referencia a la forma como la cadena de polipéptido de fórmula I y la cadena de polipéptido de fórmula II están unidas, formando una sola molécula.
 - c. Se sugiere cambiar el término Ckappa por Kappa .
 - d. Menciona que V1 y V2 representan un dsFv, un sdAb, un ScFv o un dsscFv, cuando en la descripción no existen realizaciones donde V_1 y V_2 sean distintos de dsFv o dsscFv. Se sugiere limitar la materia reclamada a aquella enteramente sustentada en la descripción y que se diferencie del estado de la técnica.
- ii. La Reivindicación 9 (ahora incluida en la Reivindicación 1) carece de claridad puesto que no se ha definido a qué tipo de numeración se hace referencia. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.
- iii. El proceso de la Reivindicación 17 carece de claridad puesto que en el preámbulo no se indica para qué es el proceso. Además, consiste en un solo paso.

En primer lugar, considero superadas las objeciones i.a., i.d. y iii. en tanto el enlace gramatical "*o consiste*" y los términos "*sdAb*", "*scFv*" (Reivindicación 1), así como la Reivindicación 17 fueron completamente eliminados del Capítulo Reivindicatorio adjunto, tal como lo señalé en el numeral I del presente memorial.

Respecto de la objeción i.b., me permito indicar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente (GESP) en la sección 2.6.5.4. establece que

“Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales.”¹

De acuerdo con lo anterior, aclaro que la Reivindicación 1 señala detalladamente las características esenciales que definen la invención, como las cadenas de polipéptidos de fórmula (I) y (II) cuyos componentes están desglosados y especificados en la misma, así como las posiciones en los dominios variables de la molécula multi-específica (V_1 o V_2) en donde hay residuos de cisteína unidos mediante un enlace disulfuro. Teniendo esto en cuenta, la Solicitante se abstiene de proveer características estructurales adicionales que limitarían de manera innecesaria la materia reclamada.

Adicionalmente, me permito indicar que para una persona normalmente versada en la materia es claro que la cadena pesada y ligera se unen naturalmente mediante puentes disulfuro entre las regiones constantes de ambas cadenas, las cuales en el caso de la presente invención corresponden a CH_1 y $Ckappa$.

En relación con la objeción i.c., me permito señalar que el término “ $Ckappa$ ” es claro para una persona normalmente versada en la materia, puesto que este corresponde a un dominio de la región constante de la cadena ligera el cual es conocido como “ $kappa$ ”. Así mismo, dicho término resulta claro a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo en la página 1, líneas 41 y 42 así como a lo largo del mismo.

Respecto de la objeción ii., me permito indicar que la numeración presente en dicha reivindicación corresponde a posiciones en los dominios variables de la molécula multi-específica (V_1 o V_2) en donde hay residuos de cisteína unidos mediante un enlace disulfuro. Lo anterior, se encuentra debidamente clarificado en la página 7, líneas 2 a 6 del Capítulo Descriptivo.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.4., p. 76.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

D1, referido al documento publicado en Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, Vol. 19: 1 Pág. 99 - 109, titulado "*New Strategies In Polypeptide And Antibody Synthesis: An Overview*" de los autores Mertens *et al.* (2004), el cual divulga anticuerpos biespecíficos que comprenden un Fab y un scFv y que se unen a una proteína de envoltura HIV-1 y a CD3.

D2, referido al documento WO2013163427 titulado "*Antibodies to treat hiv-1 infection*" el cual divulga una estrategia general optimizada de producción de proteínas de unión a antígeno, en especial moléculas trifuncionales o tricuerpos.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador establece que la Reivindicación 1 así como sus reivindicaciones dependientes carecen de nivel inventivo con base en lo siguiente:

- a. D1 es considerado como el documento más cercano a la técnica de la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga la construcción de un anticuerpo tri-específico que se une a tres antígenos distintos y está conformado por un fragmento Fab que tiene dos dominios variables (V_L y V_H), dos dominios constantes (C_L y C_{H1}) y dos fragmentos scFv.
- b. Así mismo, el Examinador señala que la única diferencia entre el anticuerpo divulgado por D1 y la presente invención es la presencia de al menos un enlace disulfuro a fin de conseguir mayor estabilidad.

- c. Respecto de lo anterior señala que D2 revela la utilización de dichos enlaces para logra tal efecto y así mismo indica que D1 discute la utilización de enlaces bisulfuro para aumentar la estabilidad de moléculas de anticuerpo.
- d. Con base en lo anterior argumenta que una persona normalmente versada en la materia incluiría un dsFv cuyas regiones variables estén enlazadas por enlaces disulfuro (D2), en el tri-anticuerpo divulgado en D1 para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud.

En primer lugar, me permito resaltar que la presente solicitud divulga moléculas de anticuerpo multi-específico las cuales presentan agregación minimizada, así como un aumento en la cantidad de moléculas que continúan siendo monoméricas después de que los constructos sean purificados y expuestos a periodos prolongados de almacenamiento a bajas temperaturas, como lo señalan las páginas 2 (líneas 2-7) y 24 (líneas 14-21) del Capítulo Descriptivo. Lo anterior provee una solución frente a la disminución de proteína disponible en una formulación farmacéutica, debida a que los anticuerpos tienden a agregarse formando multímeros durante periodos de almacenamiento (página 37, líneas 16-19); lo cual no es deseable para productos farmacéuticos ya que se necesita que estos permanezcan monoméricos y estables durante el almacenamiento a largo plazo.

Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la GESP sobre el método problema-solución, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

a.1.1. Respecto de considerar D1 como el documento más cercano a la invención (a.), me permito indicar que dicho documento señala: *“(...) este artículo discute estrategias actualmente utilizadas para desarrollar sistemas de expresión de alta eficiencia para E. coli.”* (D1, p. 100, col. Izquierda, líneas 36-39) y así mismo indica: *“todos los tri-anticuerpos que hemos producido hasta ahora pueden ser aislados como monómeros después de la purificación”* (D1, p. 106, col. Izquierda, líneas 1-2). Lo anterior evidencia que D1 no identifica el problema resuelto por la presente invención, ya que este, a pesar de señalar

que los constructos de tri-anticuerpos fueron aislados como monómeros después de ser purificados, no evalúa si dicho constructo continuó siendo monomérico después de periodos prolongados de almacenamiento a bajas temperaturas.

a.1.2. Así mismo, D1 describe un fragmento Fab unido a dos moléculas scFv, conocido como tri-anticuerpo. La descripción de la presente invención difiere de D1 en que cada uno de los scFv ha sido reemplazado por un dsFv o un dsscFv. Dicho esto, me permito indicar que los presentes inventores evidencian que las moléculas monoméricas purificadas de D1 se multimerizan durante el almacenamiento, lo que es indeseable en un producto farmacéutico. En el Ejemplo 1 de la presente solicitud, se evidencia el estudio de la multimerización de monómero purificado tras el almacenamiento a 4 °C durante un periodo de 4 a 28 días. En dicho experimento se comparó un Fab-1xdsscFv-1xscFv con un Fab-2xdsscFv y se observó que la multimerización aumenta linealmente a lo largo del tiempo en las moléculas Fab-1xdsscFv-1xscFv mientras que permanece inalterada en las moléculas Fab-2xdsscFv de la presente invención. Lo anterior resalta que mientras un tri-anticuerpo puede purificarse como un monómero, dicho tri-anticuerpo no permanece monomérico durante el almacenamiento.

a.1.3. Con base en lo previamente discutido, es claro que D1 no anticipa el problema técnico resuelto por la presente invención, ni lo sugiere, descartando así que una persona normalmente versada en la materia podría inferir que lo revelado en D1 contribuiría a resolver el problema técnico abordado por la presente invención. Lo anterior, es una clara evidencia de que la invención de la presente solicitud fue obtenida a partir de un cuidadoso proceso experimental con miras a dar solución a un problema técnico previamente no identificado por D1.

Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano

b. Contrario a lo señalado por el Examinador, me permito indicar que la presente invención difiere en aspectos adicionales respecto de la materia divulgada por D1 como por ejemplo en los conectores empleados. La presente solicitud establece detalladamente las secuencias de los conectores definidos como X y Y, los cuales son presentados en las Tablas 1 a 3; por el contrario, D1 no profundiza sobre las secuencias que definen los conectores

que enlazan V_H-C_{H1} y V_L-C_L con los dominios variables V_1 y V_2 . Con base en lo anterior me permito argumentar que los mayores porcentajes de rendimiento monomérico obtenidos por la presente invención resaltan que los constructos de anticuerpos que comprenden secuencias conectoras como se definen en esta solicitud junto con los enlaces disulfuro detallados, alcanzan efectos técnicos sorprendentes en relación a un problema técnico no antes divulgado por D1, como se evidencia a continuación (Ejemplo 5, página 45, líneas 11-15):

"Es claro que los formatos que contienen scFvs con un disulfuro de Fv son más monoméricos en comparación con scFvs que carecen de disulfuro de Fv. Esto indica una preferencia a usar formatos con scFvs que contienen disulfuro de Fv en términos de seleccionar moléculas terapéuticas con calidades estables y también atributos que serían ventajosos en un proceso de fabricación."

Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

c.1. El Examinador sugiere que D1 discute la utilización de enlaces disulfuro para aumentar la estabilidad de moléculas de anticuerpo. Sin embargo, dicha afirmación se realiza en el contexto de fragmentos Fab aislados que no hacen parte de constructos multiespecíficos (D1, página 104, col. Izquierda, líneas 22-26), los cuales alcanzan una penetración del tumor más rápida como efecto técnico de la estabilización con enlaces disulfuro (D1, página 104, col. Izquierda, líneas 45-47). Lo anterior evidencia que el efecto técnico divulgado por la invención no es discutido en dicho documento en relación con la inclusión de enlaces disulfuro. Así mismo, me permito indicar que D1 no provee ningún detalle específico sobre las posiciones en las cuales la presencia de enlaces disulfuro podría contribuir a alcanzar el efecto técnico de la presente invención. Por el contrario, la presente solicitud detalla dichas posiciones (página 6, líneas 24-45), y demuestra cómo los enlaces disulfuro en determinadas posiciones junto con las demás características técnicas esenciales de la presente invención, dan solución a un problema que no había sido identificado en el arte previo y además evidencia cuantitativamente efectos inesperados y sorprendentes en la minimización de la multimerización de anticuerpos tri-específicos durante su almacenamiento.

c.2. Respecto de D2, es importante aclarar que dicho documento vagamente sugiere enlaces disulfuro entre cisteínas situadas en la región bisagra del anticuerpo o entre los péptidos de unión entre los dominios variables del mismo con el fin de promover la unión de péptidos constitutivos a la región variable. Sin embargo, no evidencia posiciones relevantes de dichos enlaces que puedan ser relevantes para dar solución al problema técnico abordado por la invención, por lo cual las enseñanzas de dicho documento no son relevantes respecto de la patentabilidad de la presente solicitud.

Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

d. Con base en todo lo anterior, es claro que una persona normalmente versada en la materia no habría llegado a la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2, ya que ninguno de estos documentos reconoce el problema de la multimerización de constructos monoméricos purificados durante periodos prolongados de almacenamiento, y por consiguiente no proporcionan información útil para llegar a la solución de dicho problema como se demostró anteriormente. Así mismo, reitero que D1 no presenta ninguna evaluación de la multimerización de los tri-anticuerpos divulgados, durante el almacenamiento a bajas temperaturas. De igual manera D2, proporciona un constructo optimizado para la unión específica *“a una proteína de envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) -I y CD3”* (WO2013163427, Resumen), en donde la presencia de enlaces disulfuro está relacionada con la unión específica y estable a ciertos péptidos de tumor mas no con la reducción de la multimerización de constructos de anticuerpos durante periodos prolongados de almacenamiento.

Así las cosas, la GESP establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando *“(…) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma*

*reivindicada, sin realizar una actividad inventiva*². En el presente caso, y a la luz de las modificaciones realizadas a la reivindicación independiente, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podrían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva. Por tanto, resulta claro que la presente solicitud conlleva nivel inventivo a la luz del arte previo citado, toda vez que sus enseñanzas no son suficientes para brindar bases que sugieran de manera obvia la invención.

V. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

Tomando en consideración las objeciones presentadas por el Examinador en el Oficio antes referenciado, la Solicitante desea, en respuesta a dichas objeciones, modificar el título de la solicitud para que este se ajuste más adecuadamente a la materia reclamada.

De esta forma, el nuevo título de la solicitud se lee como sigue:

“CONSTRUCTOS DE ANTICUERPO MULTIESPECÍFICO Y ESTABILIDAD MONOMÉRICA”

Tomando en consideración esta modificación, muy amablemente se solicita al Examinador considerar esta objeción como superada.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

² Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.13.5.1., p. 131 y 132.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 16 reivindicaciones.
2. Recibo de pago en línea por concepto de Examen de Patentabilidad Adicional.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-22392-0841-0011-5
LGV\LGV\ID-301664\WPC22392
No. M-2018-301664\LGV