

CASTELLANOS

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2018/0003500**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ANTICUERPOS ANTI-PD-1 Y COMPOSICIONES”**

Solicitantes: **SYMPHOGEN A/S**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 7073** notificado en julio 26 de 2019, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada.

En primer lugar, amablemente ponemos de presente que las reivindicaciones 1 a 9, 13 a 25, 28, 29, 38 y 39 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 corresponden a las anteriores reivindicaciones 10 y 11, en donde se ha eliminado las subsecciones h) e i). Las reivindicaciones 3 y 4 corresponden a las anteriores reivindicaciones 26 y 27. La nueva reivindicación 5 corresponde a la anterior reivindicación 30 en donde se ha modificado de manera que se refiere a un anticuerpo anti-PD-1 que comprende una región Fc en la cual uno o ambos residuos de aminoácidos de las posiciones 234 y 235 de aminoácidos de la cadena pesada son mutados a Ala. Así mismo, la nueva reivindicación 9 corresponde a la anterior reivindicación 33, la cual se ha modificado para referirse a una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de la misma, y una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de la

**CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA**

castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

misma, del anticuerpo anti-PD- 1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6. La nueva reivindicación 6 corresponde a la anterior reivindicación 12. Las nuevas reivindicaciones 11 y 12 (anteriores 35 y 36) han sido modificadas de manera que ahora se refieren a una línea celular aislada. Finalmente, la nueva reivindicación 13 (anterior 37) se ha modificado para referirse a una molécula de unión biespecífica que comprende las secuencias de aminoácidos H-CDR1-3 y LCDR1-3 de dos anticuerpos anti-PD-1 distintos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

2. Claridad de las reivindicaciones

De acuerdo con la objeción realizada hacia el pliego reivindicatorio porque carece de concisión ya que hay "*varias reivindicaciones independientes que se refieren a materia de la misma categoría inventiva*", mi representa manifiesta que de acuerdo como fue modificado el capítulo reivindicatorio, únicamente la reivindicación 1 es independiente. En consecuencia, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Por otro lado, el examinador también objetó las anteriores reivindicaciones 1 a 9 porque supuestamente carecen de claridad, ya que no están suficientemente definidas por sus propiedades estructurales, se han eliminado las reivindicaciones 1-9. Las nuevas reivindicaciones se refieren a anticuerpos definidos por al menos los seis CDR de un anticuerpo ejemplificado de la invención. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Considerando la objeción realizada a la reivindicación 12 porque carece de claridad, ya que las subsecciones a) y b) deberían estar separadas por "o", mi representa manifiesta que la reivindicación 12 (nueva reivindicación 6) ha sido modificada de manera que se corregido el formato, que presentaba un error donde en la subsección b) se incluían todas las subsecciones faltantes de b) a i). De esta forma, se han eliminado las subsecciones h) e i) ha sido eliminadas, y se incluye el conector disyuntivo "o". Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

En vista de la objeción elevada hacia las reivindicaciones 16-20 por presunta falta de concisión, ya que los anticuerpos citados "*no están definidos por ninguna característica técnica*", mi representada manifiesta que, con el fin de acelerar el trámite, el solicitante ha eliminado las reivindicaciones 16-20. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

En relación con la objeción hacia las reivindicaciones 28 y 29 porque supuestamente carecen de concisión, ya que estas reivindicaciones se refieren a una región Fc con mutaciones en las posiciones 228, 234 y 235 pero no identifican los aminoácidos sustituidos, señalamos respetuosamente que dichas reivindicaciones 28 y 29 se han eliminado con el fin de acelerar el trámite. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Con respecto a la objeción elevada hacia la reivindicación 33 porque supuestamente carece de concisión, ya que *"cada una de las moléculas ... se define como opcional y, por lo tanto, no es posible establecer con precisión el alcance de la reivindicación"*. Mi representada se permite señalar que, con el fin de acelerar el trámite, se ha modificado la anterior reivindicación 33 (ahora la reivindicación 9) para referirse a una molécula de ácido nucleico aislada que comprende secuencias de nucleótidos que codifican las cadenas pesadas y ligeras o las porciones de unión a antígeno del mismo de un anticuerpo recitado. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

En vista de la objeción a la reivindicación 35 (nueva reivindicaciones 11) supuestamente carece de claridad, ya que contiene un error de traducción en el término *"célula anfitrión"*. Se pone de presente que dicha reivindicación 35 (nueva reivindicación 11) se ha modificado para reemplazar el término *"célula anfitrión"* por el término *"línea celular"*. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

De acuerdo con la objeción realizada hacia la reivindicación 37 (nueva reivindicación 13) porque supuestamente carece de concisión, ya que el anticuerpo biespecífico mencionado define solo uno de sus dos dominios de unión, amablemente señalamos que con el fin de acelerar el trámite, se ha modificado la reivindicación 37 (nueva reivindicación 13) para referirse a una molécula de unión biespecífica en la que ambos dominios de unión están definidos por las seis secuencias de aminoácidos CDR de un anticuerpo recitado. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Finalmente, teniendo en cuenta la objeción hacia las reivindicaciones 38 y 39 porque supuestamente carecen de concisión, ya que son redundantes considerando las reclamaciones previas y también carecen de concisión porque se refieren a dos objetos diferentes en una sola reivindicación, mi representada manifiesta que dichas reivindicaciones han sido eliminadas. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Descripción

El examinador ha objetado la descripción porque supuestamente no proporciona soporta para la invención reivindicada:

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reclaman anticuerpos de unión a

PD-1, los cuales no se definen mediante sus características técnicas esenciales, sino que pretenden caracterizarse mediante la referencia a estructuras de otros anticuerpos con los cuales compiten para su unión al epítope, mediante la referencia a residuos individuales dentro de su epítope de unión o mediante la estructura de una única región de cadena ligera o pesada.

A este respecto, mi representada manifiesta respetuosamente que el nuevo pliego reivindicatorio tal como se ha modificado se refiere únicamente a anticuerpos que están “definidos por [sus] características técnicas esenciales (por ejemplo, por al menos seis secuencias de aminoácidos CDR de un anticuerpo ejemplificado), tal como se discute anteriormente. En consecuencia, la descripción soporta la invención reivindicada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Unidad de Invención

De acuerdo con la objeción realizada por su Despacho en relación con la falta de unidad de la invención porque comprende dos grupos inventivos en los cuales se reclaman dos grupos de anticuerpos anti-PD-1 con características estructurales y funcionales diferentes, ya que se unen a dos epítopes en diferentes regiones de la proteína PD-1, mi representada señala que sin reconocer la exactitud de esta objeción, sino simplemente con el fin de agilizar el proceso de esta solicitud de patente, la materia de las reivindicaciones ha sido modificado de manera que ahora se refiere únicamente a anticuerpos del primer grupo inventivo. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Novedad y nivel inventivo

La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de novedad frente a un documento del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 1, 16 a 19, 21 a 26, 31, 35 y 38 a 39: Novedad frente al documento de Wang C., *Cancer Immunol Res.* (D1).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es novedosa frente al documento citados. Veamos:

De acuerdo con el Examinador, el anticuerpo anti-PD-1 descrito en D1 (nivolumab) tiene “las características esenciales del producto de la reivindicación 1”. Tal como se discute anteriormente, las reivindicaciones se ha modificado de manera que se eliminaron las reivindicaciones 1, 16-19, 21-25, 38 y 39, obviando así la objeción elevada hacia dichas reivindicaciones. Por su parte, con respecto a las reivindicaciones 26, 31 y 35 (ahora reivindicaciones 3, 7 y 11), es importante señalar a su Despacho que dichas reivindicaciones dependen directamente o indirectamente de la nueva reivindicación 1, la cual se refiere a un anticuerpo definido por las seis secuencias de aminoácidos de CDR de un anticuerpo ejemplificado de la invención. Así las cosas, el documento D1 no enseña o sugiere ningún anticuerpo con esas propiedades estructurales. En consecuencia, las reivindicaciones 26, 31 y 35 (ahora reivindicaciones 3, 7 y 11), así como también el nuevo pliego reivindicatorio es nuevo frente a D1.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es novedosa, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4862

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos de H-CDR1-3 y L-CDR1-3 de:

- a) SEQ ID NO: 18, 19, 20, 21, 22 y 23, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28 y 29, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 30, 31, 32, 33, 34 y 35, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 36, 37, 38, 39, 40 y 41, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 42, 43, 44, 45, 46 y 47, respectivamente; o
- f) SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52 y 53, respectivamente.

2. El anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera que tiene las secuencias de aminoácidos de:

- a) SEQ ID NO: 2 y 3, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 4 y 5, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 4 y 66, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 6 y 7, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 8 y 9, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 10 y 11, respectivamente; o
- g) SEQ ID NO: 12 y 13, respectivamente.

3. El anticuerpo anti-PD-1 de la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo es una IgG.

4. El anticuerpo anti-PD-1 de la reivindicación 3, en donde el anticuerpo es una IgG1.

5. El anticuerpo anti-PD-1 de la reivindicación 4, que comprende una región Fc en la cual uno o ambos residuos de aminoácidos de las posiciones 234 y 235 de aminoácidos de la cadena pesada son mutados a Ala.

6. El anticuerpo anti-PD-1 de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo comprende:

- a) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y 67 y una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 68;
- b) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 y 68;
- c) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 y 68;
- d) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y 68;

- e) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y 68;
- f) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y 68; o
- g) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 y 67 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y 68.

7. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente un agente quimioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiangiogénico, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de la ruta de PD-1.

9. Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de la misma, y una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de la misma, del anticuerpo anti-PD- 1 de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 9, en donde dicho vector comprende adicionalmente una secuencia de control de la expresión.

11. Una línea celular aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de la misma, y una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de la misma, del anticuerpo anti-PD-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12. Un método para producir un anticuerpo anti-PD-1 o una porción de unión a antígeno del mismo, que comprende proporcionar la línea celular aislada de acuerdo con la reivindicación 11, cultivar dicha línea celular aislada en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo o porción, y aislar el anticuerpo o porción resultantes.

13. Una molécula de unión biespecífica que comprende las secuencias de aminoácidos H-CDR1-3 y LCDR1-3 de dos anticuerpos anti-PD-1 distintos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

14. Un anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para el uso en la mejora de la inmunidad en un paciente que lo necesite.

15. Un anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para el uso en el tratamiento del cáncer en un paciente.

16. El anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de la reivindicación 15, en donde el cáncer se origina en un tejido seleccionado del grupo que consiste en piel, pulmón, intestino, ovario, cerebro, próstata, riñón, tejidos suaves, sistema hematopoyético, cabeza y cuello, hígado, vejiga, mama, estomago, útero y páncreas.

17. El anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de la reivindicación 15, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en melanoma avanzado o metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células renales y linfoma de Hodgkin.

18. El anticuerpo anti-PD-1 o porción de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en donde dicho anticuerpo o porción de unión a antígeno se administra con un agente quimioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anti-angiogénico, un inhibidor de tirosina quinasa, o un inhibidor de la ruta de PD-1.