

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.- F. HOFFMANN-LA ROCHE AG -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS BIESPECIFICOS CONTRA EL CD20 HUMANO Y EL RECEPTOR DE TRANSFERRINA HUMANO"-Clase C07K 16/28.- Expediente número NC2018/0003452.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 13 de agosto de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **8081** en relación con el título, la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

El examinador asegura que el título de la solicitud contiene la palabra "uso", y de acuerdo con el Art. 14 de la Decisión Andina 486, los usos no son patentables.

En relación con esta objeción, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud como se muestra a continuación:

"ANTICUERPOS BIESPECIFICOS CONTRA EL CD20 HUMANO Y EL RECEPTOR DE TRANSFERRINA HUMANO"

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio.**

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el examinador en el concepto técnico. Las modificaciones de este capítulo modificado se exponen a continuación:

- Se eliminó de la **reivindicación 1** los rangos de porcentaje de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la cadena pesada (CH), ligera (CL), y el fragmento Fab del anticuerpo biespecífico CD20/Transferrina. Adicionalmente se corrigió la traducción de los términos "heavy" y "light" por los términos "pesada" y "ligera" respectivamente.
- Se corrigió en las **reivindicaciones 2 a 5** la traducción de los términos "heavy", "light" y "linker" por los términos "pesada", "ligera" y "enlazador" respectivamente.

Me permito señalar que las reivindicaciones actualmente presentadas **8 a 10** han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio. En concordancia con las modificaciones anteriormente descritas, el orden de numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido reajustado.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado consta de **7 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a los anticuerpos biespecíficos contra el CD20 humano y el receptor de transferrina humano y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio modificado **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara porque presenta errores de traducción con respecto a la publicación internacional WO2017/055542 ya que definen un anticuerpo biespecífico en términos de que este comprende "(...) una cadena corta de anticuerpo y una cadena larga de anticuerpo (...)", las cuales corresponden a expresiones inapropiadas para*

definir una molécula de unión a antígeno o fragmento de unión al antígeno de este dentro del campo técnico de la invención."

"La reivindicación 1 no es clara porque los términos "corta", "larga" y "o más" son imprecisos y relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por los términos apropiados utilizados dentro del campo técnico para definir una molécula de unión biespecífica."

En relación con lo anterior, por favor note que se ha corregido los errores de traducción en el capítulo reivindicatorio, reemplazando los términos "corta" y "larga" por los términos "ligera" y "pesada" respectivamente. Adicionalmente, por favor note que se han eliminado los rangos de porcentaje de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la cadena pesada (CH), ligera (CL), y el fragmento Fab del anticuerpo biespecífico CD20/Transferrina, los cuales contenían el término "o más".

Por lo tanto, solicito amablemente sean retirada estas objeciones.

- *"La reivindicación 1 no es clara porque menciona la frase "en el que las sustituciones, inserciones o eliminaciones ocurren en regiones fuera de los HVR", la cual está fuera de contexto y no se relaciona con el objeto reivindicado debido a que ya se indican las mutaciones de sustitución específicas realizadas en las regiones constantes de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo biespecífico reclamado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes."*

En relación con esta objeción, por favor considere dicha frase ha sido eliminada de la reivindicación 1. Entonces, la objeción puede darse por superada.

- *"Las reivindicaciones 1, 8 a 10 no son concisas porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la cadena pesada (CH), ligera (CL), y el fragmento Fab del anticuerpo biespecífico CD20/Transferrina, sin embargo en la descripción no se hace referencia a que la solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas con un 70% o más de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 1 y 3 (CL); SEQ ID NO: 2 (CH); y SEQ ID NO: 4 (Fab)."*

En relación con esta objeción, me permito mencionar que las reivindicaciones 8 a 10 han sido eliminadas. Adicionalmente, por favor note que la referencia a los rangos de porcentaje de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan la cadena pesada (CH), ligera (CL), y el fragmento Fab del anticuerpo biespecífico CD20/Transferrina ha sido eliminada de la reivindicación 1. Por lo tanto, solicito amablemente sea retirada esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque la palabra "engarce" no es un término apropiado dentro del campo técnico de la invención para definir la fusión del fragmento Fab con el extremo C-terminal de la cadena pesada del anticuerpo biespecífico reivindicado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y modificar la redacción de la mencionada reivindicación con la frase "enlazador peptídico"."*

En relación con lo anterior, por favor no te que se ha seguido la sugerencia del examinador al reemplazar la palabra "engarce" por la palabra "enlazador". Por lo tanto, la objeción puede darse por superada.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito enfatizar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente memorial cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y supera por completo las objeciones del señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **DESCRIPCIÓN.**

Por otra parte, el examinador señala que 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), dado que el capítulo descriptivo, no presenta un desarrollo concreto ni explícito, con pruebas técnicas, que evidencie que un anticuerpo de longitud completa de la subclase humana IgG1 o IgG4 que comprende una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 01, una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 02, una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 03 y un fragmento Fab de anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 04 sea capaz de reconocer y unirse significativamente a los antígenos CD20 humano y al receptor de transferrina humano; y evidenciar unión reducida con el FcR debido a las mutaciones en la cadena pesada S228P, L234A, L235A, L235E, M252Y, S254T y T256E, I253A, H310A, P329G, T366W, T366S, S354C, L368A, Y407V, Y349C, H433A, Y436A y H435A.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que con respecto a la unión CD20 y Tfr, la especificidad de unión está determinada por los respectivos sitios de unión, es decir, sus respectivos pares de VH/VL. Asimismo, por favor note que el anticuerpo reclamado en la reivindicación 1 comprende un sitio de unión CD20 y un sitio de unión Tfr, los cuales, al ser bien conocidos en el estado del arte, una persona normalmente versada en la materia reconocería inmediatamente que, dominios variables idénticos resultan en una especificidad de unión idéntica. Por lo tanto, al ser conocido en el estado del arte dichos sitios de unión, no es necesario proporcionar esta información de nuevo en la presente aplicación.

Por otro lado, con respecto a las mutaciones específicas, me permito reafirmar los argumentos expresados en el párrafo anterior ya que, al ser todas las mutaciones bien conocidas en el estado del arte, y, por lo tanto, sus respectivos efectos también lo son como se expone a continuación:

- S228P/L235E, L234A/L235A/P329G: elimina la unión a FcRIII humano,
- M252Y/S254T/T256E, I253A/H310A/H435A, H310A/H433A/Y436A: elimina la unión a FcRn, y
- T366W, T366S, S354C, L368A, Y407V, Y349C: induce la formación de heterodímeros (también llamados mutaciones de perilla en el agujero).

En consecuencia, la descripción define de manera suficiente la invención reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se reconsidere esta objeción.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

El examinador objeta el nivel inventivo de la reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas del documento **D1** "*Blood brain barrier shuttle*" (WO/2014/033074).

El examinador afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga en realizaciones particulares, una entidad de unión monovalente la cual puede ser un fragmento Fab que se une específicamente el receptor de transferrina, y que la entidad efectora cerebral puede ser un anticuerpo monoclonal dirigido a un blanco cerebral tal como el antígeno CD20.

En la opinión del examinador, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y la molécula de unión a antígeno biespecífica divulgado en D1 es que, el anticuerpo reivindicado comprende en cada una de las cadenas ligeras un dominio constante de cadena ligera (CL) con las mutaciones E123R y Q124K; en cada una de las cadenas pesadas un primer dominio constante de cadena pesada (CH1) con las mutaciones K127E y K213E, en donde el anticuerpo es caracterizado por las secuencias SEQ ID NOS: 01, 02, 03 y 04.

Sin embargo, el examinador afirma que no hay forma de determinar un efecto técnico asociado a dicha diferencia ya que en la descripción de la presente solicitud no hay evidencia que demuestre que, el anticuerpo reclamado con todas sus características técnicas sea capaz de reconocer y unirse significativamente a los antígenos CD20 humano y al receptor de transferrina humano.

Adicionalmente, el examinador afirma que D2 divulga un módulo transportador que comprende una entidad efectora cerebral, un enlazador y una entidad de unión monovalente

la cual se une a un receptor de la barrera hematoencefálica. También revela anticuerpos bivalentes que contienen un primer dominio el cual se une a un primer antígeno y a un segundo dominio el cual se uno a un receptor de transferrina. Además, el examinador indica que el documento D2 enseña que el anticuerpo comprende un dominio constante CL en la segunda cadena pesada en donde los aminoácidos 124 y 123 son sustituidos por K, y un dominio constante CH en la segunda cadena ligera en donde los aminoácidos 147 y 213 son sustituidos por E (numeración de acuerdo con el índice Kabat EU).

En consecuencia, el examinador concluye que una persona versada en la materia estaría motivada a incluir las sustituciones divulgadas en el documento D2 en el constructo específico del documento D1, con el fin de llegar al objeto de la reivindicación 1, entonces, el concluye que sería obvia.

Finalmente, él asegura que las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan ninguna característica que proporcione nivel inventivo a la solicitud, entonces, él considera que tampoco tendrían nivel inventivo.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito indicar que **las enseñanzas del documento señalado no anticipan ni permiten llegar de forma obvia a la presente invención, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud.**

Primeramente, me permito señalar las características que distinguen a la reivindicación 1 de la presente solicitud del estado del arte:

- Cada una de las cadenas ligeras del anticuerpo de longitud completa comprende en el dominio constante de cadena ligera (CL) en la posición 123 un residuo de arginina (en vez de un residuo de ácido glutámico de tipo salvaje; mutación E123R) y en la posición 124 un residuo de lisina (en vez de un residuo de glutamina de tipo salvaje; mutación Q124K) (numeración de acuerdo con el índice Kabat EU).
- Cada una de las cadenas pesadas del anticuerpo de longitud completa comprende en el primer dominio constante de cadena pesada (CH1) en la posición 147 un residuo de ácido glutámico (en vez de un residuo de lisina de tipo salvaje; mutación K147E) y en la posición 213 un residuo de ácido glutámico (en vez de un residuo de lisina de tipo salvaje; mutación K213E) (numeración de acuerdo con el índice Kabat EU).
- El fragmento Fab adicional que se une específicamente a el segundo antígeno comprende un cruce de dominio tal que el dominio constante de cadena ligera (CL) y el dominio constante de cadena pesada 1 (CH1), son reemplazados por el otro.

Por otro lado, como se puede ver en los datos presentados en la descripción de la presente solicitud (véase páginas 39 a 47), el formato de anticuerpo tal como se reclama en la reivindicación 1 tiene propiedades mejoradas comparado con otros posibles formatos que comprenden los mismos elementos, pero en diferente orden o forma. Estas diferencias presentan un efecto técnico sorprendente a diferencia de lo que afirma el señor examinador.

En este sentido, me permito señalar que el anticuerpo 0041 muestra propiedades mejoradas, entre otras, un perfil mejorado del producto secundario. Cabe recalcar, que el anticuerpo 0041 hace parte de la materia reclamada en la reivindicación 1.

Asimismo, se comparan los anticuerpos 0039, 0040, 0041 y 0042 en donde se puede observar la distribución de productos secundarios para cada anticuerpo (véase tabla en la página 46). Los datos presentados en esta tabla han sido analizados después de un primer paso de purificación usando cromatografía de afinidad a proteína A, seguido de un segundo paso de purificación en donde se usa cromatografía preparativa por exclusión de tamaño. Dicha tabla se presenta a continuación:

anticuerpo	relación de plásmidos	recogida 3 l después de la purificación con proteína A monómero por SEC	subproductos SEC [%]		producto final por SEC	subproductos SEC [%]	
			HMW	LMW		HMW	LMW
0039	1:3:2	90 %	2	7	95 %	0	5
0040	1:3:2	89 %	5	6	96,5 %	1	2,5
0041	1:3:2	94 %	6	0	97,5 %	0,5	2
0042	1:2	95 %	2	3	97 %	1	2

Como se puede observar, el anticuerpo 0041 tiene la mayor pureza (97.5% del monómero) y la más baja cantidad de productos secundarios (2.5%). Por favor note que los anticuerpos presentados en esta solicitud están destinados a un uso farmacéutico, por lo tanto, cualquier producto secundario tiene que ser reducido lo mayor posible. Inclusive, pequeñas reducciones de 0.5% proporcionan una ventaja ya que el riesgo de efectos adversos por los productos secundarios se reduce aún más.

Adicionalmente, el anticuerpo 0041 tiene el LMW más bajo (bajo peso molecular, es decir, fragmentos) contenido como anticuerpos 0039 (cruce de dominio VH / VL; con pares

de carga adicionales) y 0040 (cruce de dominio CL / CH1; sin pares de carga adicionales). Además de tener el HMW más bajo (alto peso molecular, es decir, agregados) contenido como anticuerpos 0040 (cruce de dominio CL / CH1; sin pares de carga adicionales) y anticuerpo 0042 (formato diferente).

Por lo tanto, solo combinando cargas adicionales y un cruce de dominio CL / CH1 en la misma molécula en combinación, se puede lograr el bajo contenido de HMW y LMW.

En este sentido, me permito afirmar que **el documento D1 no brinda suficiente información para anticipar de alguna manera por sí mismo o en combinación con el documento D2, los compuestos reclamados por esta aplicación junto con los efectos sorprendentes ya mencionados.**

Con base en lo anterior, y a pesar de que el examinador considere que el documento **D1** proporciona enseñanzas suficientes para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dicho documento no enseña, sugiere o anticipa anticuerpos biespecíficos contra el CD20 humano y el receptor de transferrina humano con todas sus características técnicas esenciales de acuerdo con lo reclamado en la reivindicación 1. Asimismo, **D1** tampoco enseña, sugiere o anticipa el objeto de las reivindicaciones independientes 2 a 10.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar anticuerpos biespecíficos contra el CD20 humano y el receptor de transferrina humano, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado por el señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que anticuerpos biespecíficos contra el CD20 humano y el receptor de transferrina humano, que son objeto de la solicitud en estudio, cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo a partir de las enseñanzas del documento referenciado, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentado en respuesta al Oficio N° **8081**.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **93 a 95** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **7 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, informamos que el pago por concepto del nuevo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com