

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2018/0005932.

**Solicitud de registro de Patente de Invención denominada
“MOLECULAS BIESPECÍFICAS QUE TIENEN
INMUNORREACTIVIDAD CON PD-1 Y CTLA-4”.**

Solicitud PCT No. PCT/US2016/066060.

Solicitante: MACROGENICS, INC.

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **MACROGENICS, INC.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 1120** del 22 de enero de 2020.

1. Respecto a la patentabilidad de la solicitud

En el numeral 2 del Oficio No. **1120**, se presentan las siguientes objeciones a la patentabilidad de las reivindicaciones 11 y 12:

- *El objeto de la reivindicación 11 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, caracteriza la molécula biespecífica como: “la molécula biespecífica obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) cuando se administra a un mono en relación con tales irAE obtenidos por la administración de un anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4”. Se le recuerda al solicitante que los métodos de terapéuticos aplicados a seres humanos o animales no son patentables.*

- *El objeto de la reivindicación 12 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, caracteriza la molécula biespecífica como: “la molécula biespecífica, que obtiene pocos eventos adversos inmunes relacionados (irAE) si se administra a un sujeto en necesidad de la misma en relación con tales irAE obtenidos por la administración del anticuerpo monoespecífico que une CTLA-4”. Se le recuerda al solicitante que los métodos de terapéuticos aplicados a seres humanos o animales no son patentables.*

Sobre estas objeciones, se indica que las reivindicaciones 11 y 12 fueron modificadas para eliminar las referencias a la administración de la molécula reclamada a monos o sujetos.

También se indica que el preámbulo de las reivindicaciones 11 y 12 claramente establece que el objeto reclamado en dichas reivindicaciones es una molécula biespecífica lo cual es un objeto patentable de acuerdo al Artículo 14 de la Decisión 486, y la molécula reclamada en las reivindicaciones 11 y 12 no cabe dentro de las excepciones a la patentabilidad descritas en el literal (d) del Artículo 20 de la Decisión 486 porque no reclama un método y mucho menos un método terapéutico o quirúrgico.

2. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486).

En el numeral 3.2 del oficio No. **1120**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *La reivindicación dependiente 3 no es clara, porque establece otras opciones diferentes de las mencionadas en la reivindicación 1 para el dominio variable de cadena pesada y dominio variable de cadena ligera del anticuerpo que se une a PD 1, específicamente como VH la SEQ ID NO: 86 y como VL la SEQ ID NO: 87. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones dependientes contienen todas las características técnicas de la reivindicación de la cual dependen. Por lo tanto se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.*

- *La reivindicación 4 no es clara, toda vez que presenta un error tipográfico, cuando menciona la SEQ ID NO: 90. Lo anterior, considerando que según la reivindicación 1 corresponde dicha secuencia corresponde a la SEQ ID NO: 91. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes.*
- *Las reivindicaciones 13 a 15 y 17 no son concisas, debido a que se encabezan con el mismo preámbulo pero reclaman diferentes opciones de cadenas polipeptídicas para los anticuerpos TRIDENT A, DART F, TRIDENT B y DART D respectivamente. Se sugiere incluir las diferentes opciones en una sola reivindicación.*
- *La reivindicación 18 no es concisa respecto a la reivindicación 16, debido a que se repite materia entre ellas, toda vez que, las dos reclaman una composición farmacéutica que comprende una molécula biespecífica y un portador farmacéuticamente aceptable. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.*

Con el fin de superar las objeciones presentadas respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Respecto a la objeción de la reivindicación 3, que según el examinador no es clara, se indica que dicha reivindicación es clara porque es claro que depende correctamente de la reivindicación 1. La reivindicación 3 claramente incorpora todas las características técnicas de la reivindicación 1, lo cual es claro en la reivindicación 3 cuando dice “3. La molécula biespecífica de conformidad con la reivindicación 1...” (subrayado fuera de texto). La reivindicación 1 dice que el dominio variable de la cadena pesada es de SEQ ID NO: 57, como se muestra en el cuadro de más abajo donde se presentan los párrafos [00183] a [00187] de la descripción de la solicitud donde se resaltan los fragmentos importantes de este argumento, y la SEQ ID NO: 57 muestra el aminoácido en la posición 45 como la variable "X₁" que se define

como isoleucina (I) o alanina (A). La reivindicación 3 especifica que el aminoácido en la posición 45 es isoleucina al especificar que el dominio variable de la cadena pesada es la SEQ ID NO: 86. La SEQ ID NO: 86 es idéntica a la SEQ ID NO: 57, excepto que especifica isoleucina en la posición 45 en el lugar de "X₁", que puede ser isoleucina o alanina como se evidencia en la descripción de la solicitud y en el cuadro de más abajo donde se puede comparar las secuencias descritas en los párrafos [00183] y [00186]. Además, la reivindicación 1 recita que el dominio variable de la cadena ligera es de SEQ ID NO: 58. Además, como se muestra en el cuadro de más abajo, la SEQ ID NO: 58 muestra dos posiciones de aminoácidos que son variables (es decir, "X₁" y X₂"): posición 26 (que se define como asparagina (N) o serina (S)) y la posición 58 (que se define como glutamina (Q) o arginina (R)). La reivindicación 3 especifica que el aminoácido en las posiciones 26 y 58 son serina y glutamina, respectivamente, al especificar que el dominio variable de la cadena pesada es la SEQ ID NO: 87. La SEQ ID NO: 87 es idéntica a la SEQ ID NO: 58, excepto que especifica serina en la posición 26 (en lugar de "X₁" que puede ser serina o asparagina) y glutamina en la posición 58 (en lugar de "X₂" que puede ser glutamina o arginina) como se evidencia en la descripción de la solicitud y en el cuadro de más abajo donde se puede comparar las secuencias descritas en los párrafos [00184] y [00187]). Por lo tanto, la reivindicación 3 contiene, y define además, todas las limitaciones de la reivindicación 1 y depende adecuadamente de ella.

Este cuadro presenta la SEQ ID NO: 57 en comparación con la SEQ ID NO: 86 y la SEQ ID NO: 58 en comparación con la SEQ ID NO: 87 como se presenta en los párrafos [00183] a [00187] de la descripción de la solicitud (en caracteres rojo y resaltados añadido para facilitar la comparación).

[00183] La secuencia de aminoácidos del Dominio de VH de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:57) se muestra a continuación (los residuos de CDR_H se muestran subrayados).

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEWX₁GV
IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREEH
YGTSPFAYWG QGTLVTVSS
en donde X₁ es I o A

[00184] La secuencia de aminoácidos del Dominio de VL de mAb 6 de PD-1 (SEQ ID NO:58) se muestra a continuación

(los residuos de CDR_L se muestran subrayados).

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC**RAX₁ESVD** **NYGMSFMNWF** QQKPGQPPKL
LIH**AASN₂GS** GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY FC**QQSKEVPY**
TFGGGTKVEI K

en donde: X₁ es N o S y X₂ es Q o R; o

 X₁ es N y X₂ es Q; o

 X₁ es S y X₂ es Q; o

 X₁ es S y X₂ es R

[00185] En modalidades particulares, la secuencia de aminoácidos de mAb 6 de PD-1 comprende:

 (a) **SEQ ID NO:57**, en donde X₁ es I; y **SEQ ID NO:58**,
 en donde X₁ es N y X₂ es Q; o

 (b) **SEQ ID NO:57**, en donde X₁ es I; y **SEQ ID NO:58**,
 en donde X₁ es S y X₂ es Q.

[00186] Un Dominio de VH anti-PD-1 designado “mAb de VH de 6-I de PD-1” comprende **SEQ ID NO:57** en donde X₁ es I y tiene la secuencia de aminoácidos (**SEQ ID NO:86**):

 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEW**IGV**
 IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH
 YGTSPFAYWG QGTLVTVSS

[00187] Un Dominio de VL anti-PD-1 ejemplar designado “mAb de VL de 6-SQ de PD-1” comprende **SEQ ID NO:58** en donde X₁ es S y X₂ es Q y tiene la secuencia de aminoácidos (**SEQ ID NO:87**):

 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC**RAS₁ESVD** NYGMSFMNWF QQKPGQPPKL
 LIHAASN**QGS** GVPSRFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY
 TFGGGGTKVEI K

- Sobre la objeción a la reivindicación 4 donde el examinador afirma que presenta un error tipográfico al mencionar la SEC ID N°: 90, amablemente se indica que esta objeción no es clara porque la reivindicación 4 no mencionaba a la SEC ID N°: 90. Sin embargo, la reivindicación 4 se modifica para corregir un error tipográfico para mencionar la “SEC ID N°: 90”. Al contrario de lo que afirma el examinador el fragmento de “SEC ID N°: 90” es correcto como se explica a continuación. La reivindicación 1 recita que la molécula biespecífica comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende las seis CDR del dominio VH de la SEQ ID NO: 90 y un dominio variable de cadena ligera que comprende las seis CDR del dominio VL de la SEQ ID NO: 91 en donde los dominios son de un anticuerpo que se une a CTLA-4. La

reivindicación 4 ahora define el dominio variable de la cadena pesada que comprende el dominio VH de la SEQ ID NO: 90 y define el dominio variable de la cadena ligera como el dominio VL de la SEQ ID NO: 91. En consecuencia, la reivindicación 4 se refiere correctamente a la SEQ ID NO: 90, así como a la SEQ ID NO: 91, como una reivindicación debidamente dependiente y correctamente soportada por la descripción de la solicitud (ver, por ejemplo, los párrafos [00205] a [00206] de la descripción de la solicitud).

- Respecto a la objeción de falta de concisión de las reivindicaciones 13 a 15 y 17, amablemente se indica que no es clara porque, aunque dichas reivindicaciones comparten un lenguaje común en su preámbulo, están dirigidas a cuatro composiciones separadas que tienen las diferencias que se explican a continuación :
 - La reivindicación 13 está dirigida a una molécula que es biespecífica e incluye 4 cadenas de polipéptidos diferentes, cada una de las cuales comprende una secuencia de aminoácidos diferente (es decir, SEC ID N°: 104, 105, 106 y 107).
 - La reivindicación 14 está dirigida a una molécula que es biespecífica e incluye 4 cadenas de polipéptidos en las que dos de las cadenas de polipéptidos comprenden una misma primera secuencia de aminoácidos y las otras dos cadenas de polipéptidos comprenden una misma segunda secuencia de aminoácidos que es diferente de la primera secuencia de aminoácidos. La primera y segunda secuencia de aminoácidos (es decir, las SEQ ID NOS: 100 y 101) son diferentes de las secuencias de aminoácidos especificadas en la reivindicación 13 (es decir, las SEQ ID NOS: 104, 105, 106 y 107).
 - La reivindicación 15 está dirigida a una molécula que es biespecífica e incluye 4 cadenas de polipéptidos diferentes, cada una de las cuales comprende una secuencia de aminoácidos diferente (es decir, las SEC ID N°: 105, 107, 108 y 109). Aunque dos de las secuencias de aminoácidos descritas en la reivindicación 15 se mencionan en la reivindicación 13 (correspondientes a las SEQ ID NOS: 105 y 107), las otras dos secuencias de aminoácidos (es decir, las SEQ ID NOS: 108 y 109) son diferentes de las mencionadas en las reivindicaciones 13 y 14.

- La reivindicación 17 está dirigida a una molécula que es biespecífica e incluye 4 cadenas de polipéptidos en las que dos de las cadenas de polipéptidos comprenden una misma primera secuencia de aminoácidos correspondiente a la SEQ ID NO: 99 y las otras dos cadenas de polipéptidos comprenden una misma segunda secuencia de aminoácidos correspondiente a la SEQ ID NO: 100 que es diferente de la primera secuencia de aminoácidos. Aunque una de las secuencias de aminoácidos descritas en la reivindicación 17 es una de las mencionadas en la reivindicación 14 (es decir, la SEC ID NO: 100), la otra secuencia de aminoácidos (es decir, la SEC ID NO: 99) es diferente de cualquiera de las mencionadas en las reivindicaciones 13 a 15.

El solicitante sostiene que, porque las moléculas de las reivindicaciones 13 a 15 y 17 tienen la propiedad de ser biespecíficas, no debería requerir que se reciten en una sola reivindicación y, por el contrario, son concisas debido a que cada molécula biespecífica especificada en cada una de dichas reivindicaciones corresponde a una molécula diferente y, por lo tanto, cada una de dichas reivindicaciones corresponde a una realización diferente de la invención.

- Respecto a la objeción de falta de concisión de la reivindicación 18, se indica que tampoco es clara porque, aunque comparte un lenguaje común con la reivindicación 16, dicha reivindicación está dirigida a una realización diferente. Simplemente porque las composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 18 y 16 comprenden una molécula biespecífica y un vehículo farmacéuticamente aceptable, esto no debería requerir que se mencionen en una sola reivindicación.

Este es particularmente la situación en este caso porque las reivindicaciones 16 y 18 dependen de reivindicaciones diferentes. Es decir, la reivindicación 16 depende de las reivindicaciones 1 a 15 y la reivindicación 18 depende de la reivindicación 17. Por lo tanto, las reivindicaciones 16 y 18 reclaman dos realizaciones diferentes de la invención y no deberían considerarse como faltas de concisión.

3. Respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

En el numeral 4 del oficio citado, ese Despacho indica que *"La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de diciembre de 2015 que corresponde a la fecha de la solicitud de prioridad. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud tal y como se encuentra reivindicado"*.

Sobre lo anterior, amablemente se indica que hay un error en la fecha de solicitud de prioridad recitada en el oficio en cuestión. La fecha del 12 de diciembre de 2015, citada en la sección 4 del oficio como la fecha correspondiente a la fecha de solicitud de prioridad, debe corresponder a 14 de diciembre de 2015 correspondiente a la fecha de presentación de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/266,944 cuya prioridad se reclama en esta solicitud. Dicho error en la fecha de prioridad se repite en la sección 5 de del oficio.

El solicitante afirma respetuosamente que este error menor en la fecha de la solicitud de prioridad no debería cambia la conclusión de este Despacho que indica que *" no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud tal y como se encuentra reivindicado"* y que, como se indica en el oficio en cuestión, la objeción planteada a la falta de novedad de las reivindicaciones modificadas en respuesta a los requerimientos del oficio anterior ha sido superada.

Sobre lo anterior, se indica que el nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado mantiene las mismas características de las cuales este Despacho concluyó que no se encuentran documentos que anticipen el objeto de la solicitud.

De lo anterior, se concluye que la presente solicitud cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo debido a que no existen anterioridades que anticipen la materia ahora reclamada en la solicitud.

4. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito permiten

superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 según los requerimientos del Examinador.

De otra parte, como se explica en el numeral 3 del presente escrito, que lo revelado en las reivindicaciones de la presente solicitud resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO, toda vez que no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados para conceder el privilegio de patente solicitado a la materia objeto de las 18 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que, de subsistir alguna duda o inquietud respecto a la patentabilidad de la presente invención a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

5. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

Petición

Solicito al Despacho, en el evento que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas aún existen objeciones, que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

En este sentido, y de acuerdo con lo establecido en el inciso segundo del numeral 1.2.2.5.1 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única, requiero se me

comunique a través del SIPI o cualquier otro medio la existencia de estas objeciones para, de esta manera, proceder a realizar el nuevo pago del examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia de ser necesario.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-982