

P-2018/15758

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0009112**Solicitud de patente a nombre de **AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH, domiciliada en Munich, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **808** notificado electrónicamente el 23 de enero de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** No se incluyen las antiguas reivindicaciones 2 a 4, 10, y 20 a 22.
- 1.2.** No se incluye el término "aproximadamente" de la antigua reivindicación 19 (nueva reivindicación 15).
- 1.3.** No se hacen referencia a de una cualquiera" o "con una cualquiera" o "en una cualquiera" en las antiguas reivindicaciones 6, 7, 8, 12, 14, 17 y 18 (nuevas reivindicaciones 3, 4, 5, 8, 10, 13 y 14).
- 1.4.** La materia de las nuevas reivindicaciones 2 a 6 corresponde a la materia de las anteriores reivindicaciones 5 a 9, y la materia de las nuevas reivindicaciones 7 a 15 a la materia de las anteriores reivindicaciones 11 a 19.
- 1.5.** En las nuevas reivindicaciones 13, 15 y 16, se eliminó la referencia al producto por proceso.
- 1.6.** Las reivindicaciones y sus dependencias han sido reenumeradas, en vista de las modificaciones mencionadas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Excepción a la patentabilidad

El Examinador indica que el objeto de la reivindicación 21 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que se hace referencia a un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, tumoral, viral o un trastorno inmunológico.

A fin de superar esta objeción, la reivindicación en mención no se incluye en esta oportunidad.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

Afirma el Examinador que la materia de la reivindicación 20 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se reclama el uso de un constructo de anticuerpo para la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad.

A fin de superar esta objeción, la antigua reivindicación 20 no se incluye en esta oportunidad.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las

recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En cuanto a las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

5.1. Claridad

Objeta el Examinador que las reivindicaciones 4, 6-10, 12, 14, 17, 18 y 22 no son claras, debido a que las expresiones: "de una cualquiera" o "con una cualquiera" o "en una cualquiera". A fin de superar la objeción, dichas expresiones no se incluyen en el nuevo pliego reivindicatorio.

5.2. Concisión

- Afirma el Examinador que la reivindicación 1 no es concisa debido a que en esta se menciona que el constructo tiene "un primer dominio que se une a un antígeno de superficie de una célula diana" lo cual incluye un sinnúmero de antígenos que no han sido explorados en la solicitud.

El objeto de la nueva reivindicación 1 corresponde al objeto de las antiguas reivindicaciones 1, 2, 3 y 10, en donde el constructo de anticuerpo se especifica como un constructo de anticuerpo de cadena simple y en donde el orden de los dominios se especifica como primer, segundo y tercer dominio en un orden de amino a carboxilo, que también se describe, por ejemplo, en el párrafo [0165] de la descripción. La construcción de anticuerpos en su conjunto se especifica funcionalmente como "vida media extendida", para lo cual se puede encontrar la base en la descripción en los párrafos [0004] y [0014]. El constructo de anticuerpo se especifica adicionalmente como biespecífico para cuya base se puede encontrar al menos en el Párrafo [0004] de la descripción. El antígeno de la superficie celular objetivo se especifica como un antígeno tumoral de acuerdo con la antigua reivindicación 10.

- Objeta el Examinador que la reivindicación 4 carece de sustento en la descripción.

La materia de esta reivindicación, no se incluye en esta oportunidad.

- La reivindicación 19 no es concisa debido a que se usa el término "aproximadamente", es impreciso, por lo que, no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Esta reivindicación ya no incluye el término "aproximadamente".

- La reivindicación 22 no es clara porque reclama un kit, sin embargo, solo comprende un componente correspondiente al constructo, el polinucleótido, el vector o la célula.

En esta oportunidad, no se reclama la materia incluida en la antigua reivindicación 22.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye quince (15) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

6. Unidad de invención

En este sentido, me permito decir que el artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *“La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo”*.

El examinador ha indicado que “La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un constructo de anticuerpo biespecífico que comprende un scFC y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2014/114800 (Pág. 3., Líneas 6, 7 y 8), WO2012/088461 (Pág. 3., Línea 6., Pág. 60., Ej. 2., Pág. 21., Párr. 3)”.

En este respecto, el solicitante discrepa de esta opinión, y a continuación se presenta el por qué el objeto de las nuevas reivindicaciones tiene un concepto común inventivo partiendo de la nueva reivindicación 1.

Se especifica que la construcción de anticuerpos de la nueva reivindicación 1 tiene sus tres dominios en un orden de amino a carboxilo, lo que significa que el dominio scFc está situado en el extremo C de la molécula de cadena única, y los dos aglutinantes en el extremo N del dominio scFc. Este orden no solo es ventajoso con respecto a la vida media más larga obtenida, sino que también garantiza una alta eficacia, en términos de citotoxicidad específica deseada en el contexto específico como se reivindica aquí.

Como se estableció anteriormente, la construcción de anticuerpos de la nueva reivindicación 1, requiere un orden específico de los tres dominios, en el que tanto scFv,

es decir, el dominio de unión al objetivo y el dominio de unión a la cadena CD3 ϵ , son adyacentes entre sí en el extremo N-terminal de la construcción, y la modalidad scFc reside en el C-terminal de la construcción. Este orden específico proporciona al constructo la capacidad de unir tanto el objetivo en una célula tumoral como el CD3 en una célula T citotóxica, permitiendo que la molécula BiTE® forme un puente entre la célula T citotóxica y la célula tumoral, y permitiendo a la célula T reconocer la célula tumoral y combatirla a través de una infusión de moléculas tóxicas.

D1, incluso si se dirige a construcciones de anticuerpos biespecíficos, no se dirige en absoluto a la extensión de la vida media, y aún menos a la disposición de dominio preferida de una construcción de anticuerpos biespecíficos que comprende un dominio scFc.

Además, D2 no enseña una construcción que comprende la misma organización de dominios de unión, es decir, el orden de los dominios de unión como se reivindica en la nueva reivindicación 1.

Por lo tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

7. Nivel inventivo

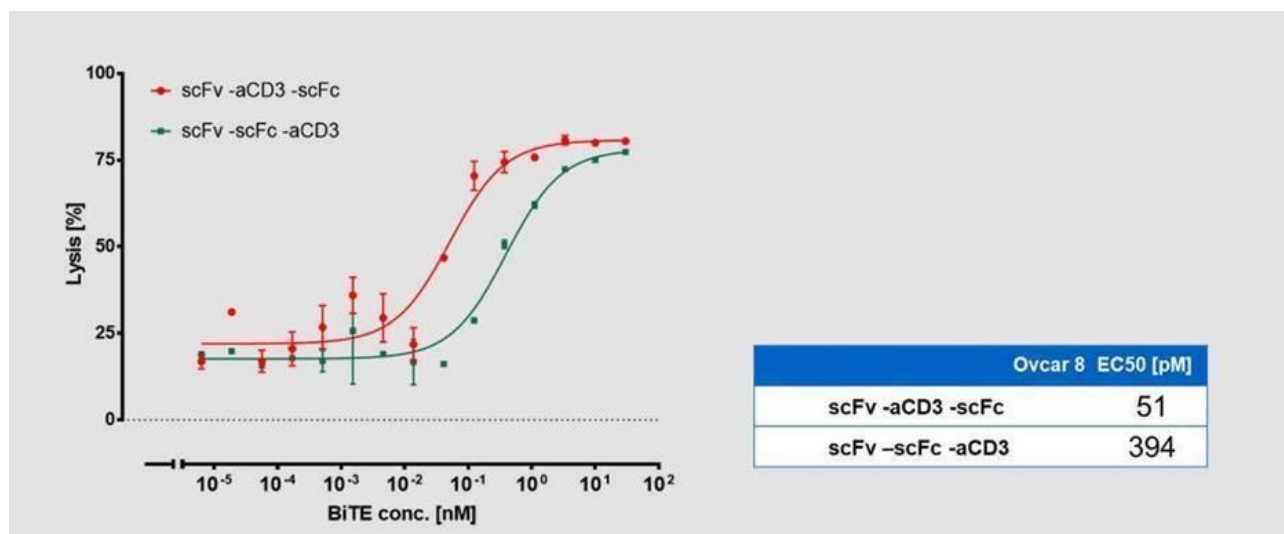
El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 19 y 22 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2014/114800 (D1) y WO2008/143954 (D2).

En este sentido, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es tanto inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

La construcción de anticuerpo reivindicado que tiene el scFc colocado en el extremo C proporciona un resultado inesperado no aparente a la vista de la técnica anterior. Ver los datos suplementarios proporcionados como figura adicional a continuación. Cuando el scFc se coloca en el extremo C del constructo de anticuerpos biespecíficos, la EC_{50} se reduce efectivamente en aproximadamente un factor de 8. Estos datos muestran que cuando un scFc se coloca en el centro del constructo de anticuerpos, es decir, entre la unión objetivo scFv y el aglutinante CD3, se requieren casi 400 pM de construcción de anticuerpos para provocar el mismo efecto de 50 pM de construcción de anticuerpos en la configuración requerida por la nueva reivindicación 1. Estos resultados muestran que el orden de los dominios en la construcción de anticuerpos es importante, y estos resultados no podrían haberse esperado en vista del arte previo citado.



El documento D2 está dirigido a moléculas de cadena simple Fc (scFc). D2 enseña en la página 3, líneas 16 a 20: "Por ejemplo, un polipéptido de unión que comprende uno o más sitios de unión diana (por ejemplo, sitios de unión a antígeno, tales como uno o más fragmentos scFv o Fab) puede unirse a uno o ambos de los extremos N o C de una región Fc genéticamente fusionada (es decir, región scFc) y codificada en una sola construcción genética, evitando así la compleja mezcla de moléculas que resultan de la coexpresión de dos o más cadenas".

En consecuencia, D2 especifica más en la página 6, líneas 4 a 10 con respecto a los sitios de unión (es decir, dominios): "En una realización, el primer sitio de unión está genéticamente fusionado al extremo N-terminal de la región scFc. En otra realización, el primer sitio de unión está genéticamente fusionado con el extremo C-terminal de la región scFc. En una realización, una molécula de unión de la invención comprende además un segundo sitio de unión objetivo. En una realización, el segundo sitio de unión al objetivo está operativamente unido al extremo N de la región scFc. En otra realización, el segundo sitio de unión al objetivo está operativamente unido al término C de la región scFc".

"La figura 10 representa la ventaja de usar un polipéptido scFc de la invención en la detección de la función de anticuerpos biespecíficos. La región scFc evita combinaciones heterogéneas no deseadas de los dominios de unión" (ver página 11, líneas 25 a 27). De hecho, la única revelación de D2 de un anticuerpo biespecífico con un scFc es la enseñanza de que el scFc debe ubicarse en el medio de los sitios de unión N y C-terminales, que pueden ser scFv. No hay ninguna enseñanza o sugerencia por parte de D2 de que el scFc en sí mismo deba ubicarse en el extremo C-terminal de un anticuerpo biespecífico.

En vista de los datos adicionales del formato de la nueva construcción de anticuerpos que muestran el beneficio de la posición scFc en el terminal C en comparación con una posición media con respecto a los otros dos dominios/sitios de unión, y el hecho de que D2 enseña lejanamente la construcción de anticuerpo de cadena única biespecífica reivindicada actualmente con el orden específico de dominios, es posible afirmar que con las enseñanzas de D1 y/o D2 no se puede llegar a obtener la materia reivindicada en la nueva reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes. Por lo tanto, la materia reclamada en el nuevo pliego no es obvia a la luz del arte previo y, por lo tanto, no puede afectar la unidad de invención de la presente solicitud.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte**.

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 15, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser

considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

8. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales presentan unidad de invención, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486; y
- iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por quince (15) reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co