

Doctora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 526 0350

Tel +57 1 805 1166

Cel +57 320 334 0887

<http://www.tobos.com.co>

[tobos@tobos.com.co](mailto:tobos@tobos.com.co)

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2018/0004094

Solicitante: APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC

Título anterior: "Polipéptidos de unión a CD3"

Título nuevo de la invención: "Polipéptidos de unión a CD3 que comprenden sustituciones en las regiones marco que incrementan la estabilidad térmica"

### **RESPUESTA AL EXAMEN DE FORMA CONTENIDO EN EL OFICIO No. 227**

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y domiciliada en Bogotá D.C., identificada según aparece debajo de mi firma, como apoderada de la sociedad APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC, doy respuesta al examen de fondo notificado por medio de correo electrónico, dentro del término de prórroga.

#### **1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE**

##### **1.1. Título**

1.1.1. La Examinadora considera que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: "POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN A CD3 QUE COMPRENDEN SUSTITUCIONES EN LAS REGIONES MARCO QUE INCREMENTAN LA ESTABILIDAD TÉRMICA".

1.1.2. La solicitante está de acuerdo con modificar el título por el que sugiere la Examinadora.

##### **1.2. Reivindicaciones – Redundancia**

1.2.1. La Examinadora señala que la reivindicación 1 no es clara ya que su preámbulo comprende la expresión: "Un polipéptido de unión a CD3 que comprende un dominio de unión a CD3 que se une específicamente a la CD3 humana (...)" la cual se refiere a la característica funcional del anticuerpo "unión a CD3" en al menos tres apartes del texto y, por lo tanto, se considera redundante.

1.2.2. En respuesta a esta observación, la solicitante ha modificado la reivindicación 1 para que la referencia de unión a CD3 no sea repetida de manera redundante, tal como lo sugiere la Examinadora.

1.2.3. La solicitante, adicionalmente, desea aclarar que la reivindicación tiene como propósito dar a entender que los dominios de CD3 contienen la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, no que el dominio de CD3 está en adición a dichas regiones variables de inmunoglobulina.

### **1.3. Reivindicaciones – Claridad**

1.3.1. La Examinadora menciona que la reivindicación 1 no es clara ya que se refiere a la SEQ ID NO: 201 como una secuencia del CDR3 de la región variable de cadena pesada (HCDR3), sin embargo la secuencia de dicho CDR es en realidad idéntica a las SEQ ID NO: 96 y 204 que han sido previamente mencionadas en la reivindicación como secuencias del CDR3 de la región variable de cadena ligera, por lo que la mencionada SEQ ID NO: 201 corresponde a un error tipográfico en la reivindicación..

1.3.2. En respuesta a esta objeción, la solicitante otorga la razón a la Examinadora y aclara que las secuencias que hacen referencia a los CDR de IMGT tienen errores tipográficos. Por lo tanto, se corrige la SEQ ID NO: 201, la cual en realidad corresponde a la siguiente secuencia de aminoácidos:

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr

Dicha corrección se realiza tanto en la descripción (Pág. 263) como en el listado de secuencias.

### **1.4. Reivindicaciones – Error tipográfico**

1.4.1. De acuerdo con la Examinadora, la reivindicación 3 no es clara toda vez que presenta errores tipográficos ya que se incluye la expresión “*dondela*” en lugar de la expresión “*donde la*”.

1.4.2. Se ha identificado el error tipográfico al que hace referencia la Examinadora y se ha corregido tal como lo sugiere.

### **1.5. Reivindicaciones – Sustento en la descripción**

1.5.1. La Examinadora considera que las reivindicaciones 15, 16, 18 y 19 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un polipéptido de unión a CD3 que comprende además, un segundo dominio de unión. Sin embargo, no se define dicho segundo dominio por sus características estructurales y/o funcionales, por lo que abarca un indeterminado número de moléculas de estructuras y funciones diversas, toda las cuales no han sido exploradas en la solicitud.

1.5.2. En respuesta a la objeción, la solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 15 y ha reescrito la reivindicación 16 con aras de que incluya las características de las reivindicaciones 26 y 27. Asimismo, las reivindicaciones 17 y 18 se unen con el fin de definir correctamente las características técnicas esenciales que definen la invención.

1.5.3. Adicionalmente, la solicitante desea argumentar que los cambios realizados en la reivindicación 16 se dirigen a proteger una estructura biespecífica, es decir, moléculas que contienen un dominio de unión a CD3 y a un antígeno tumoral. Cabe aclarar que la actividad de reclutar y dirigir células T hacia las células tumorales que expresan el respectivo antígeno ya es bien conocida en la técnica; sin embargo, las moléculas biespecíficas de la presente invención no se encuentran previamente divulgadas en el estado de la técnica, y se encuentran debidamente soportadas en las secuencias anti-CD37 (SEQ ID NO: 69-82) anti-PSMA (SEQ ID NO: 61-68, 205, 206, 209 y 210), y anti-ROR1 (SEQ ID NO: 97-120, 207 y 208).

1.5.4. Por otro lado, la solicitante desea presentar un documento en el cual se evidencia de manera gráfica la estructura de la molécula biespecífica que comprende dominios de unión a CD3 y al mismo tiempo contiene scFvs cuya secuencia reconoce varios antígenos tumorales, demostrando versatilidad en su funcionalidad, tal como se evidencia a través de las reivindicaciones y el capítulo descriptivo de la solicitud.

## **1.6. Reivindicaciones – Sustento en la descripción**

1.6.1. La Examinadora objeta que la reivindicación 17 no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a una molécula biespecífica que pretende definirse únicamente por una de sus características funcionales, que corresponde a la unión al antígeno CD3, sin incluir ninguna característica técnica estructural de sus dominios de unión, ni la funcionalidad de su segundo dominio de unión, por lo que incluye cualquier molécula biespecífica de unión a CD3 con cualquier estructura, incluso aquellas que no han sido exploradas en la solicitud.

1.6.2. Como se explicó anteriormente en los puntos 1.5.2 a 1.5.4, las modificaciones y cambios realizados en la reivindicación 17 ahora comprenden las características técnicas esenciales que definen la molécula biespecífica reivindicada, pues se evidencia información sobre las secuencias de los seis CDRs en sus regiones variables de cadenas ligeras y pesadas.

1.6.3. Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes que proceden de ésta especifican que dichas secuencias definen tanto el primer como el segundo dominio al que hace referencia las reivindicaciones 17 y 18 modificadas (ahora reivindicación 16). Por esta razón, la invención se encuentra bien soportada en la descripción. Se solicita amablemente a la Examinadora retirar la presente objeción.

## 1.7. Reivindicaciones – Falta de soporte

1.7.1. De acuerdo a la Examinadora, las reivindicaciones 27 a 29 no se encuentran debidamente soportadas por cuanto se refieren moléculas biespecíficas que comprenden un dominio de unión a CD3 con cualquier estructura, el cual además puede comprender un segundo dominio de unión que pretende definirse mediante la expresión: “*que se une a un antígeno asociado con un tumor o interactúa con este*” la cual contempla innumerables moléculas antigénicas que pueden incluso no haber sido identificadas aún. En el caso de la reivindicación 29 se menciona que, puede comprender hasta once posibles antígenos, todos los cuales no han sido explorados en la solicitud.

1.7.2. Con los cambios previamente mencionados, la solicitante considera que se define de manera adecuada la estructura biespecífica que se pretende proteger mediante las reivindicaciones objetadas. Cabe resaltar que las reivindicaciones 26 y 27 pasaron a ser parte de la reivindicación 16. Se eliminó la expresión “*o interactúa con este*” en dicha nueva reivindicación 16 con el fin de evitar términos imprecisos que no permitan definir correctamente la invención.

1.7.3. En cuanto a las reivindicaciones 28 y 29, la solicitante desea insistir en que dichas reivindicaciones están suficientemente soportadas por la descripción, por cuanto dependen de las reivindicaciones 16 a 27 (ahora reivindicaciones 14 a 22), las cuales disponen de las características técnicas esenciales que definen la molécula biespecífica. Adicionalmente, la solicitante resalta que los antígenos tumorales recitados son bien conocidos en la técnica. Como se explicará más adelante, el efecto inventivo en este caso reside en que el dominio mejorado de unión a CD3 que se incorpora en dicha estructura biespecífica.

1.7.4. Por otro lado, la solicitante desea expresar que el alcance de las reivindicaciones se limita a las generalizaciones divulgadas en el capítulo descriptivo. La Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la SIC estipula lo siguiente acerca de las generalizaciones:

*“Las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. **La generalización no puede ir más allá del alcance de ese contenido divulgado en la descripción.** Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes, o modos específicos divulgados en la descripción”<sup>1</sup>.*

Asimismo, la Guía menciona que no es necesario limitar las invenciones a lo divulgado por los ejemplos:

---

<sup>1</sup>Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Páginas 85 a 87.

*“Si una reivindicación (...) comprende un número muy grande de alternativas, y por tal razón no es concisa y su excesiva complejidad dificulta determinar el alcance del objeto que se busca proteger, se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, pero no se trata de requerir para que restrinja sólo a los ejemplos”<sup>2</sup>*

En este caso, la solicitante considera que a partir de los ejemplos y secuencias provistas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, los expertos en la técnica serán capaces de determinar, utilizando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las formas de realización para los antígenos tumorales específicos en la presente, los cuales se incluyen en el alcance de las reivindicaciones y están presentes durante el capítulo descriptivo, especialmente porque muchos de ellos son bien conocidos en la técnica, así como se mencionó en los puntos 1.5.3 y 1.5.4.

## **1.8. Reivindicaciones – Claridad**

1.8.1. La Examinadora afirma que la reivindicación 32 no es clara ya que se refiere a una célula huésped que no se encuentra definida en términos de una línea celular.

1.8.2. En respuesta a la presente objeción, se ha incluido las posibles líneas celulares para la célula hospedadora de acuerdo a lo que se dispone en el párrafo [00184] de la descripción (Págs. 100 y 101).

## **2. DESCRIPCIÓN**

2.1. De acuerdo con la Examinadora, 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 moléculas biespecíficas de unión a CD3 y a un segundo antígeno, que pueden comprender cualquier estructura y cualquier segundo antígeno de unión, sin embargo la solicitud únicamente presenta pruebas técnicas para anticuerpos biespecíficos que comprenden un dominio de unión anti-CD3 con las SEQ ID NO: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60 y un segundo dominio de unión anti-PSMA, anti-CD37 o anti-ROR1 (Pág. 133-Pág. 147).

2.2. La solicitante respetuosamente discrepa de la observación de la Examinadora por las razones expresadas en los puntos 1.5, 1.6 y 1.7. Asimismo, se desea aclarar que el alcance del segundo dominio no es indefinido, ni se pretende abarcar un número indeterminado de moléculas y/o antígenos. Las modificaciones realizadas en las reivindicaciones independientes (específicamente 1 y 17) y dependientes

---

<sup>2</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 161.

(específicamente 3, 16 y 18) divulgan las características esenciales requeridas para definir correctamente las características y que se encuentran enteramente soportadas en la descripción.

Adicionalmente, el documento proporcionado por la solicitante comprende información específica para la unión con CD123 y, en general, con los antígenos tumorales a los que hace referencia el capítulo descriptivo.

En conclusión, los ejemplos dispuestos en el capítulo descriptivo y en el material adjunto adicional están dispuestos de manera clara y suficiente para que la invención sea realizada o reproducida por un experto en el tema, y dichos ejemplos son un soporte apropiado de las condiciones necesarias para obtener todas las moléculas de anticuerpos dispuestas tanto en la descripción como en las reivindicaciones.

Bajo esta perspectiva, el único cambio que se desea presentar en la descripción corresponde a la modificación de la secuencia de aminoácidos HCDR3 de la SEQ ID NO: 201, la cual se presentó de manera incorrecta inicialmente. Por lo demás, la solicitante desea insistir en cada una de las modalidades y características divulgadas.

### **3. UNIDAD DE INVENCION**

3.1. La Examinadora afirma que la presente solicitud de patente no cumple con el requisito 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 molécula biespecífica de unión a CD3 y a un segundo antígeno, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2012162067 que enseña una molécula de unión a CD3 de tipo diacuerpo que comprende dos polipéptidos en donde los dominios (A) y (E), se asocian para formar un sitio de unión a CD3 y los dominios de unión (B) y (D) se asocian para formar un sitio de unión a un segundo epítipo (Pág. 112, Reivindicación 6).

Por lo tanto, la Examinadora considera que la solicitud comprende cuatro grupos inventivos de la siguiente manera:

**Grupo inventivo 1:** Molécula de unión a CD3 que comprende un LCDR1 SEQ ID NO: 94 o 202, una LCDR2 SEQ ID NO: 95 o 203, una LCDR3 SEQ ID NO: 96 o 204, una HCDR1 SEQ ID NO: 91 o 199, una HCDR2 SEQ ID NO: 92 o 200 y una HCDR3 SEQ ID NO: 93 o 201 (Reivindicaciones 1 a 16 y 30 a 39 parcialmente).

**Grupo inventivo 2:** Molécula biespecífica de unión a CD3 y a un segundo antígeno, en donde el segundo antígeno es PSMA (Reivindicaciones 17 a 39 parcialmente).

**Grupo inventivo 3:** Molécula biespecífica de unión a CD3 y a un segundo antígeno, en donde el segundo antígeno es CD37 (Reivindicaciones 17 a 39 parcialmente).

**Grupo inventivo 4:** Molécula biespecífica de unión a CD3 y a un segundo antígeno, en donde el segundo antígeno es ROR1 (Reivindicaciones 17 a 39 parcialmente).

La Examinadora afirma que el estudio de patentabilidad se llevó a cabo sobre el grupo inventivo 1.

3.2. La Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la SIC menciona lo siguiente en cuanto a la unidad de invención:

*“Unidad significa que una solicitud puede contener dos o más invenciones, sólo si estas pertenecen a un solo concepto inventivo general.*

*Se debe entender por “único concepto inventivo” al conjunto de características (o elementos) técnicas nuevas e inventivas que son comunes a todas las invenciones”<sup>3</sup>*

Con respecto a la definición anterior, y en respuesta a las objeciones de la Examinadora, la solicitante respetuosamente discrepa de la alegada falta de unidad de invención. Los cuatro grupos inventivos identificados corresponden a elementos diferentes que hacen parte de una sola unidad, la cual en este caso corresponde a la invención que se divulga a través de la reivindicación independiente 1.

Esto por cuanto tiene fundamento **en que el concepto inventivo común corresponde a una molécula de unión a CD3**. Como se explicará más adelante, dicho concepto común es novedoso e inventivo frente al estado de la técnica. Se puede afirmar que los cuatro grupos inventivos identificados por la Examinadora alcanzan el mismo efecto técnico por cuanto la molécula de unión a CD3 tiene la capacidad de unirse a los antígenos asociados PSMA, CD37 and ROR1, por lo cual, no puede considerarse como invenciones diferentes.

En conclusión, la solicitante desea insistir en la unidad de invención de la presente solicitud.

#### **4. EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

4.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, concluyó que la novedad y el nivel inventivo de la invención están afectados por lo divulgado en los siguientes documentos:

---

<sup>3</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 105.

| Estado de la Técnica |                        |                                                                                                                                    |                      |
|----------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Ítem                 | Documento              | Título                                                                                                                             | Fecha de Publicación |
| D1                   | US20140099318          | “CD3-Binding Molecules Capable of Binding to Human and Non-Human CD3”                                                              | 10 de abril de 2014  |
| D2                   | Hsu H-J.,<br>Structure | “Antibody Variable Domain Interface and Framework Sequence Requirements for Stability and Function by High-Throughput Experiments” | 07 de enero de 2014  |

4.2. Novedad

4.2.1. La Examinadora realiza el siguiente análisis con respecto a la novedad de la reivindicación 1 frente el documento D1:

“(…) las características esenciales del polipéptido de unión a CD3 de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que enseña una molécula de unión a CD3 que comprende un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo específico para CD3 con un dominio VL y un dominio VH que forman un sitio de unión al antígeno capaz de unirse inmuno-específicamente a CD3 humano y a un epítope de CD3 de un mamífero no-humano, donde dicho dominio VL específico de CD3 se selecciona de las SEQ ID NO: 10 y 12 y dicho dominio VH específico de CD3 corresponde a la SEQ ID NO: 14 (Pág. 82, Reiv. 1). En donde la SEQ ID NO: 10 y 12 del documento D1 contiene los CDR’s SEQ ID NO: 94, 96, 201, 202 y 204 de la solicitud como se evidencia en la Figura 1, así mismo la SEQ ID NO: 14 del documento D1 contiene los CDR’s SEQ ID NO: 91-93, 199, 200 y comprende un residuo Y en posición 27 como se evidencia en la Figura 2. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.



Figura 1: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 94-96 y 201-203 de la solicitud y las SEQ ID NO: 88 y 89 del documento D1, en donde se evidencia que los CDR’s de la solicitud están contenidos en las regiones variables de cadena pesada del documento D1 con un 100% de identidad (ver negrilla subrayado).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

|                  |                                                                              |                    |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----|
| SEQ_ID_NO_92     | -----                                                                        | <u>YINPSSAYTNY</u> | 11 |
| SEQ_ID_NO_200    | -----                                                                        | <u>INPSSAYT</u>    | 8  |
| SEQ_ID_NO_199    | -----                                                                        | <u>GTFTRST</u>     | 8  |
| SEQ_ID_NO_93     | -----                                                                        |                    | 0  |
| SEQ_ID_NO_91     | -----                                                                        | <u>RSTMH</u>       | 5  |
| US20140099318_14 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS <u>GTFTRSTMH</u> WVRQAPGQGLEWIG <u>YINPSSAYTNY</u> |                    | 60 |
| 120              |                                                                              |                    |    |
| SEQ_ID_NO_92     | <u>NQKFK</u> -----                                                           |                    | 16 |
| SEQ_ID_NO_200    | -----                                                                        |                    | 8  |
| SEQ_ID_NO_199    | -----                                                                        |                    | 8  |
| SEQ_ID_NO_93     | -----                                                                        | <u>QVHYDYNQFPY</u> | 11 |
| SEQ_ID_NO_91     | -----                                                                        |                    | 5  |
| US20140099318_14 | <u>NQKFK</u> DRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASP <u>QVHYDYNQFPY</u> WGQGLTVTS |                    |    |
| 120              |                                                                              |                    |    |
| SEQ_ID_NO_92     | -                                                                            | 16                 |    |
| SEQ_ID_NO_200    | -                                                                            | 8                  |    |
| SEQ_ID_NO_199    | -                                                                            | 8                  |    |
| SEQ_ID_NO_93     | -                                                                            | 11                 |    |
| SEQ_ID_NO_91     | -                                                                            | 5                  |    |
| US20140099318_14 | S                                                                            | 121                |    |

**Figura 2:** Alineamiento entre las SEQ ID NO: 91-93, 199 y 200 de la solicitud y la SEQ ID NO: 14 del documento D1, en donde se evidencia que los CDR's de la solicitud están contenidos en las regiones variables de cadena pesada del documento D1 con un 100% de identidad (ver negrilla subrayado).

Las reivindicaciones dependientes 2 y 6 tampoco cumplen con el requisito de novedad.”

4.2.2. Argumentos a favor de la Novedad

La novedad se define mediante el artículo 16 de la Decisión 486 de la siguiente manera:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. (...)”

Adicionalmente, la obligación de la novedad requiere que el invento reivindicado no haya sido revelado como tal a través de cualquier fuente en el estado de la técnica. Sin embargo, cada uno de los componentes aislados que compone la invención no tiene que ser nuevo. De hecho, la gran mayoría de las invenciones son el resultado de la utilización de elementos conocidos.

Bajo esta premisa, la solicitante reconoce que la invención comprende elementos que están comprendidos en la técnica, como es el caso de los CDRs identificados por la Examinadora. Sin embargo, dentro de los cambios comprendidos en el capítulo reivindicatorio, las características técnicas de la

reivindicación 3 pasaron a ser parte de la reivindicación 1, con el fin de proveer elementos diferenciadores a las características de la reivindicación independiente comparada con el documento D1 del estado de la técnica.

Debido a que dichas regiones variables de cadena ligera y pesada no se encuentran divulgadas en el documento citado, se puede afirmar que la solicitud no se encuentra enteramente comprendida dentro del estado de la técnica.

Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes proveen más elementos diferenciadores como lo son la transición térmica del dominio de unión a CD3 (reivindicación 2), las sustituciones en residuos de aminoácidos de acuerdo con el sistema de numeración IMGT (reivindicaciones 4-10).

En conclusión, dado que la presente invención no se considera idéntica a lo que se dispone a través del documento D1, se puede afirmar que si cumple con los requisitos de novedad.

4.3. Nivel inventivo

4.3.1. La Examinadora realiza el siguiente análisis con respecto al nivel inventivo de la reivindicación 3:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga una molécula de unión a CD3 que comprende un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo específico para CD3 con un dominio VL y un dominio VH que forman un sitio de unión al antígeno capaz de unirse inmuno-específicamente a CD3 humano y a un epítipo de CD3 de un mamífero nohumano, donde dicho dominio VL específico de CD3 se selecciona de las SEQ ID NO: 10 y 12 y dicho dominio VH específico de CD3 corresponde a la SEQ ID NO: 14 (Pág. 82, Reiv. 1). En donde la SEQ ID NO: 86 de la solicitud presenta una identidad de 96,69% con la SEQ ID NO: 14 del documento D1 y la SEQ ID NO: 88 o 89 presentan una identidad de 95,28% y 94,34% con la SEQ ID NO: 10 del documento D1, sin embargo los seis CDR’s de unión al antígeno de ambas moléculas son 100% idénticos (Ver Figuras 3 y 4).

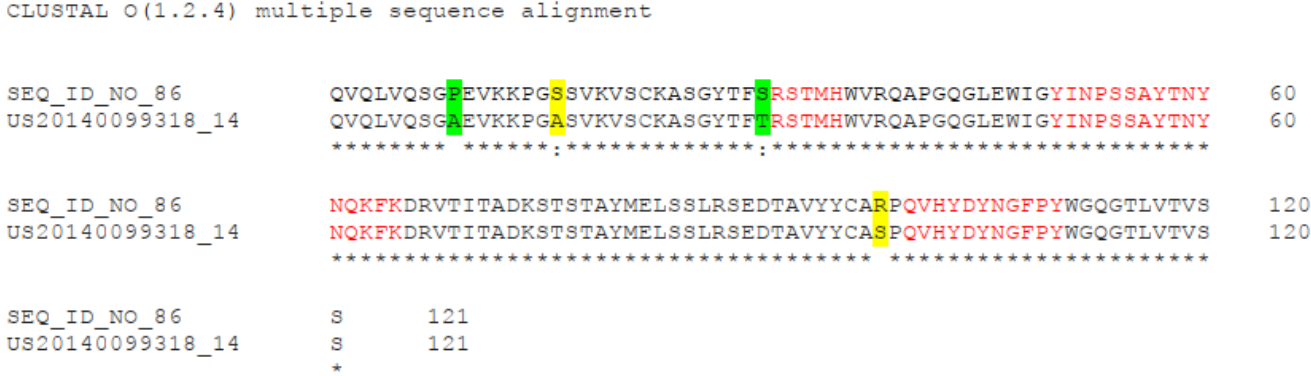


Figura 3: Alineamiento entre la región variable de cadena pesada de la solicitud SEQ ID NO: 86 y la región variable de cadena pesada US20140099318\_14 del documento D1. Se evidencia un 100% de identidad

entre los tres CDR’s de unión (color rojo); se muestran resaltadas las sustituciones sinónimas en verde y las no sinónimas en amarillo.

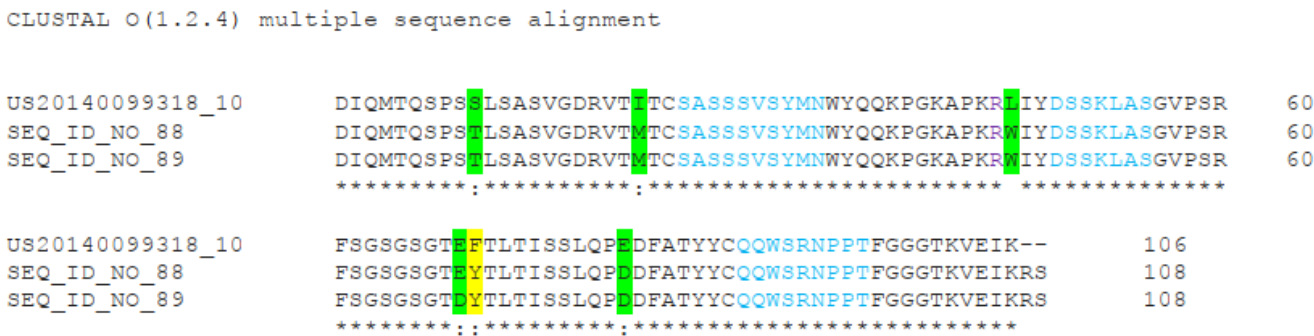


**Figura 4:** Alineamiento entre las regiones variables de cadena ligera de la solicitud SEQ ID NO: 88 y 89 y la región variable de cadena ligera US20140099318\_10 del documento D1. Se evidencia un 100% de identidad entre los tres CDR’s de unión (color azul), se muestran resaltadas las sustituciones sinónimas en verde y las no sinónimas en amarillo.

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 3 y la molécula de unión a CD3 divulgada en el documento D1 consisten en: dos sustituciones sinónimas A16S y S98R y dos sustituciones no sinónimas A9P y T30S en la región variable de cadena pesada y en, una sustitución no sinónima F70Y y cinco sustituciones sinónimas S10T, I21M, L46W, E69D y E80D en la región variable de cadena ligera.

No se evidencia un efecto técnico asociado a las mutaciones A16S, S98R, T30S, S10T, L46W y E80D ya que de acuerdo con las pruebas técnicas su alteración no se correlaciona con alguna mejora con respecto a las secuencias del documento D1.

- En tanto que, el efecto técnico asociado a:
- Una mutación A9P es la reducción de la agregación y un incremento del Tm (Pág. 131, Párr [0237]),
  - Una mutación I21M es el incremento de la Tm en 3-4 °C (Tabla 7) sin afectar la unión a CD3 (Fig. 5) y
  - Las mutaciones F70Y y E69D es el incremento en la estabilidad térmica con unión mejorada a linfocitos T de mono cynomologus (Tabla 11, Fig. 9 y 13)

(...)

Sin embargo, un ensayo de aleatorización en librerías de fagos que comprende: (i) la saturación mediante mutagénesis de 27 grupos de residuos consecutivos no contiguos (3 de 9) sobre las láminas  $\beta$  de un scFv de unión al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF) con (ii) varias rondas de selección funcional seguido de (iii) secuenciamiento (NGS) y (iv) determinación de la estabilidad térmica de las variantes funcionalmente seleccionadas mediante un ensayo cuantitativo de alta tecnología de inactivación térmica (HTTTI) (Pág. 23, Col. Der. Párr. [2]), ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña como dicho estudio, evidencia una estabilidad térmica superior para las proteínas de tipo

*inmunoglobulinas (Ig) soportada predominantemente por la introducción de residuos de núcleo hidrofóbico ya que estos juegan un rol importante como guías para el plegamiento de tipo Ig (Pág. 23, Col. Der. Párr. [2]), en donde dichos residuos comprenden específicamente los aminoácidos hidrofóbicos (ALIVMF) (Pág. 25, Col. Der., Párr. [1]), en tanto que las regiones distales de las CDR's ubicadas centralmente en el núcleo estructural del dominio VL tienen fuertes preferencias por residuos como Y86 y son también muy relevantes en la estabilización térmica de las estructuras proteicas (Pág. 25, Col. Izq. Párr. [3]). El documento D2 concluye que los residuos del núcleo hidrofóbico de las regiones marco se acoplan indirectamente con la unión al antígeno mediante la estabilización energética de las estructuras de las proteínas y pueden ser frecuentemente optimizados para mejorar la estabilidad energética de un anticuerpo pero, los residuos inter-dominio están acoplados directamente a la función de las CDR's y deberían ser tratadas como parte integral del sitio de unión (Pág. 32, Col. Der., Párr. [5])*

*En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, de acuerdo con el estudio del documento D2 estaría motivada a optimizar con núcleos de aminoácidos hidrofóbicos las regiones marco de un anticuerpo como el del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.*

*Adicionalmente, el documento D1 menciona un análisis para determinar el efecto sobre la variación de residuos en las regiones marco de los anticuerpos anti-CD3 (Pág. 33, Ej. 5, Párr. [0292]) en donde la variante humanizada exhibe una unión tanto a CD3 humano soluble como a CD3 de mono cynomologus soluble (Pág. 36, Ej. 6, Párr. [0325]) y menciona que la molécula de unión a CD3 es un diacuerpo capaz de unirse inmuno-específicamente a CD3 y a un segundo antígeno expresado en un tumor cancerígeno (Pág. 83, Reiv. 12). También se mencionan: una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión a CD3 y portadores farmacéuticamente aceptables de tipo excipientes y diluyentes (Pág. 83, Reiv. 15), las moléculas de ADNc que codifican los anticuerpos anti-CD3 (Pág. 12, Párr. [0109]), los vectores que contienen los polinucleótidos de interés introducidos en células huésped (Pág. 12, Párr. [0110]) y los métodos para producir los anticuerpos (Pág. 8, Párr. [0090]).*

*Las reivindicaciones dependientes 4 a 5, 7 a 16 y 30 a 39 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polipéptido de la reivindicación 3, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo”.*

#### **4.3.2. Argumentos a favor del nivel inventivo:**

El nivel inventivo se define mediante el artículo 18 de la Decisión 486 de la siguiente manera:

*“Se considerará que una 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.”*

Adicionalmente, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones, establece con respecto al requisito de nivel inventivo, lo siguiente:

*“Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema.” (Subrayado fuera de texto)<sup>4</sup>*

Frente a esto, se evidencia que el nivel inventivo es afectado siempre y cuando el invento se obtenga de manera obvia a partir de documentos del estado de la técnica, por lo cual, los documentos D1 y D2 citados por la Examinadora, no son pertinentes para desvirtuar el nivel inventivo la presente solicitud, dado que no llevan evidentemente hacia la solución propuesta por la invención como se explicará a continuación.

Para empezar, la solicitante hace énfasis en que tanto el dominio de unión a CD3 de la presente solicitud como el documento US20140099318 se derivaron del anticuerpo CRIS murino anti-CD3. La razón por la que en ambos documentos se comparten CDR idénticos con CRIS7, es porque los CDRs no se modificaron como parte del proceso de humanización. Sin embargo, la solicitante considera que el documento D2 no comprende información que se considere relevante para obtener de manera evidente lo descrito en la presente solicitud.

A pesar de que D2 divulgue que la estabilidad térmica de las proteínas de tipo Ig está respaldada predominantemente por los residuos del núcleo hidrófobos, que también se cree que juegan un papel importante en el plegamiento de tipo Ig, dicho documento no hace mención alguna de las sustituciones específicas a las que hace referencia la invención, como lo son el caso de las sustituciones A16S, S98R, A9P y T30S en la región variable de cadena pesada, y sustituciones F70Y, S10T, I21M, L46W, E69D and E80D en la región variable de cadena ligera.

Los inventores de la presente solicitud identificaron mutaciones clave para mejorar la termoestabilidad del dominio de unión humanizado. Se puede afirmar, por lo tanto, que no hay ningún indicio en los documentos D1 o D2 que apunte a una persona normalmente versada en la técnica a saber de manera evidente u obvia, exactamente qué mutaciones podrían aumentar la termoestabilidad sin comprometer la unión y/o actividad de la molécula.

---

<sup>4</sup>Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2011. Página 119.

Se puede evidenciar a través de la descripción y de los ejemplos propuestos en la presente solicitud, que la funcionalidad biespecífica con el dominio de unión a CD3 específico exhibe una termoestabilidad mejorada sobre DRA222, al tiempo que mantiene la unión y la actividad (aclarando que DRA222 es un dominio de unión a CD3 humanizado de la técnica anterior derivado del anticuerpo murino CRIS7 y utilizado previamente en la misma estructura biespecífica que se menciona en la reivindicación 16).

Por lo descrito anteriormente, se demuestra que la presente invención no es producto de una obviedad ni se obtiene directamente de lo que se enseña del estado de la técnica. Debido a esto, solicito amablemente a la Examinadora retirar sus objeciones sobre nivel inventivo de la solicitud.

5. Como respuesta a este requerimiento, la solicitante presenta el pago de un segundo examen de patentabilidad por medio de complemento de información.

6. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

0610310CO\_MemorialExamenFondo\_100620