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

Re: PI.- **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"ANTICUERPO BIESPECÍFICO QUE COMPRENDE UN PRIMER SITIO DE UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA Y UN SEGUNDO SITIO DE UNIÓN A CD20 HUMANO"**. **-**Clase **C07K 16/28.**– Expediente de la presente solicitud: **NC2019/0009994**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho correspondiente al oficio **Nº 200345**, fijado en lista el 28 de abril de 2020.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico en relación con el título de la solicitud, la claridad del capítulo reivindicatorio y la suficiencia de la descripción, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TITULO**

El examinador ha objetado el título de la solicitud por considerar que este no se relaciona completamente con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

Teniendo en cuenta lo anterior, el solicitante ha decidido modificar el título de modo que ahora se lee como sigue:

"ANTICUERPO BIESPECÍFICO QUE COMPRENDE UN PRIMER SITIO DE UNIÓN AL RECEPTOR DE TRANSFERRINA Y UN SEGUNDO SITIO DE UNIÓN A CD20 HUMANO"

De este modo, el nuevo título refleja de manera adecuada la materia divulgada y reclamada por la presente solicitud, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

4. **CAPITULO REIVINICATORIO**

4.1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar una modificación sobre el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor examinador. Estas modificaciones pueden resumirse como sigue:

- Se ha modificado el encabezado de la reivindicación 1 para indicar que se refiere a un anticuerpo biespecífico, que el primer sitio de unión es específico para receptor de transferrina humano y que el segundo sitio de unión es para CD20 humano. Esta modificación encuentra sustento en la memoria descriptiva de la solicitud, en particular en las páginas 8 y 9.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **5 reivindicaciones**, las cuales se refieren de forma clara y concisa al anticuerpo humanizado biespecífico que se une al receptor de transferrina humano y a CD20 humano, que es objeto de la presente solicitud y cuenta con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación 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 del capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, el Examinador presenta las siguientes objeciones:

- ✓ *"La reivindicación 1 no es clara porque no define un anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales funcionales completas, es decir mencionando que el primer sitio de unión se une específicamente al receptor de transferrina humano; y el segundo sitio de unión se une específicamente al antígeno CD20 humano. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones pertinentes".*

Con respecto a esta objeción, me permito señalar que la reivindicación 1 ha sido modificada siguiendo la sugerencia del Señor Examinador, de manera tal que ahora se refiere a las características técnicas esenciales funcionales del anticuerpo reclamado.

Por lo tanto, esta objeción ha sido totalmente superada.

- ✓ "*La reivindicación 1 no es clara porque presenta una redacción confusa, debido a que el encabezado de esta, hace referencia en primera instancia a "Un anticuerpo humanizado que se une específicamente al receptor de transferrina humano (….)", indicando que la molécula de anticuerpo es monoespecífica, sin enfatizar el verdadera alcance de la reivindicación dirigido a una molécula de anticuerpo biespecífica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y encabezar la reivindicación independiente en términos de "un anticuerpo biespecífico que comprende un primer sitio de unión específico para el receptor de transferrina humano y un segundo (…)*"

En relación con esta objeción, amablemente me permito señalar que el encabezado de la reivindicación 1 ha sido modificado siguiendo las sugerencias del Señor Examinador, por lo que amablemente solicito que esta objeción se dé por superada.

En vista de los argumentos previamente expuestos, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado es claro, conciso y cuenta con pleno sustento en la descripción al reclamar un anticuerpo humanizado biespecífico que se une al receptor de transferrina humano y a CD20 humano, que es objeto de la presente solicitud, cumpliendo a cabalidad los requerimientos establecidos por el artículo 30 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **DESCRIPCIÓN**

En cuanto a la descripción de la solicitud presentada, el Examinador presenta las siguientes objeciones:

- ✓ "*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 (Radicado N° NC2019/0005060 del 16 de mayo de 2019), no presenta un desarrollo concreto y explícito de un anticuerpo biespecífico que comprende: i) un primer sitio de unión al receptor de transferrina humano que comprende en el dominio variable de cadena pesada las CDR de SEQ ID NO: 66, 68 y 72, y en el dominio variable de cadena ligera comprende las CDR de SEQ ID NO: 75, 76 y 78; y ii) un segundo sitio de unión a CD20 humano que comprende un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 79 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 80, ni se evidencia un efecto técnico asociado a este. En este punto, vale decir que, la memoria descriptiva se encuentra enfocada en el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados anti-TfR humano/macaco (Ejemplos 1 a 11). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes*".

En respuesta a tal objeción, en primer lugar, me permito aclarar que la descripción actual de esta solicitud fue presentada el 10 de julio de 2019 como respuesta al Oficio No. 4286.

De otro lado, me permito señalar que la presente solicitud proporciona anticuerpos que se unen específicamente al receptor de transferrina humano (huTfR) los cuales atraviesan la barrera hematoencefálica, y, por tanto, son útiles para actuar como lanzadera de una carga terapéutica al cerebro. Asimismo, la descripción divulga realizaciones preferidas en las que dichos anticuerpos son anticuerpos multiespecíficos, y en particular, anticuerpos biespecíficos que comprenden un sitio de unión a CD20 humano.

Al respecto, me permito resaltar que, tal como lo sabe la persona normalmente versada en la materia, los anticuerpos son compuestos especiales tanto en sus características estructurales como funcionales.

Además, la persona del campo técnico comprende que es posible transferir libremente las propiedades de unión entre diferentes armazones de anticuerpos y que esto requiere básicamente la transferencia o la introducción de las secuencias específicas que determinan la unión al antígeno, es decir, las CDR/HVR de los dominios variables.

De este modo, me permito resaltar que la descripción de la solicitud divulga la obtención de anticuerpos que poseen un sitio de unión al receptor de transferrina según la reivindicación 1, los cuales corresponden a una forma humanizada del anticuerpo del clon 299. Estos anticuerpos no fueron obtenidos mediante la aplicación de técnicas de humanización estándar. Por el contrario, para el desarrollo de estos anticuerpos fue necesario introducir mutaciones no convencionales en la secuencia de aminoácidos, logrando así obtener un anticuerpo humanizado que presenta velocidades de disociación al receptor de transferrina dentro del intervalo previsto de (e incluyendo) 0.1 1/s y 0.005 1/s.

Esto es especialmente importante ya que los anticuerpos de la presenta solicitud han sido desarrollados con el objetivo de atravesar la barrera hematoencefálica humana y actuar como lanzadera de una carga terapéutica al cerebro, y se ha encontrado que velocidades de disociación al receptor de transferrina humano dentro del intervalo mencionado son requeridas para asegurar un transporte apropiado a través de la barrera hematoencefálica.

Así, me permito resaltar que, para obtener un anticuerpo humanizado adecuado y con posibilidad de ser desarrollado, fue necesario reemplazar dos residuos de cisteína de la cadena ligera del anticuerpo parental de conejo por un residuo de aminoácidos de prolina y de asparagina, respectivamente. Además, para encontrarse dentro del intervalo de velocidad de disociación deseado, un residuo de serina encontrado en el medio del CDRL3 tuvo que ser reemplazado por un residuo de alanina.

Por otra parte, me permito resaltar que el sitio de unión para CD20 humano del anticuerpo según la reivindicación 1, se describe en la descripción de la solicitud y se deriva del anticuerpo anti-CD20 obinutuzumab. Dicho anticuerpo es completamente conocido y su comercialización ha sido aprobada en todo el mundo. Por lo tanto, también el segundo sitio de unión tiene una propiedad de unión a un objetivo específico y puede incorporarse al

anticuerpo según la reivindicación 1, según los métodos descritos en el campo técnico, plenamente conocidos por la perona normalmente versada en la materia.

Al respecto me permito reiterar que es bien conocido en el campo técnico que la singularidad de los anticuerpos surge de las propiedades de los sitios de unión, por lo tanto, es completamente claro para la persona normalmente versada en la materia que la especificidad de unión puede transferirse libremente de un anticuerpo a otro mediante la transferencia de las CDR/HVR. Asimismo, la persona normalmente versada en la materia conoce que, después de la transferencia, el anticuerpo aceptor exhibe la misma función de unión que el anticuerpo donante original.

Basado en lo anterior, me permito resaltar que para una persona normalmente versada en la materia los ejemplos encontrados en la descripción son completamente suficientes, pues dicha persona sabe que los efectos conocidos de los diferentes sitios de unión pueden ser combinados de manera fácil y reproducible. De este modo, la persona del campo técnico tendría toda la información requerida para obtener un anticuerpo biespecífico como el reclamado, a partir de las enseñanzas de la descripción de la solicitud.

Por último, me gustaría referirme a la sección 2.6.7.3 de la *Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención Y Modelo de Utilidad* de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde se establece lo siguiente:

"2.6.7.3 Objeción de la falta de soporte

(…) El examinador debe tener en cuenta todo el contenido de la descripción, en el momento de verificar si la invención reivindicada está soportada por la descripción. Además <u>cuando la descripción divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, mediante ejemplos debe verificar si con ellos se puede establecer la generalización de las reivindicaciones, con base en la información suministrada en la descripción, y/o usando los métodos de rutina o análisis</u>"

En vista de lo anterior, me permito reiterar que la materia reclamada por la presente solicitud se encuentra plenamente soportada por el contenido de la descripción de la solicitud, en particular en los ejemplos proporcionados en la misma, en conjunto con el conocimiento de la persona normalmente versada en la materia en relación con los métodos rutinarios de transferencia de afinidad de unión mediante la transferencia de secuencias especificas ya conocidas de CDRs.

En este sentido, me permito reiterar que la descripción modificada es totalmente clara al referirse al anticuerpo humanizado biespecífico que se une específicamente al receptor de transferrina humano y a CD20 humando reclamado en la presente solicitud, cumpliendo a cabalidad lo establecido en los Artículos 28 y 29 de la decisión Andina 486 de 2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

En virtud de los argumentos presentados, se estableció de manera incontrovertible que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, que reclama un anticuerpo humanizado biespecífico que se une al receptor de transferrina humano y a CD20 humano, es totalmente claro, conciso, y se encuentra apropiadamente soportado en la descripción.

De otro lado, me permito señalar que, tal como lo reconoce el examinador en el examen de patentabilidad realizado en el oficio No. 200345, el objeto de esta solicitud no puede ser anticipado por documentos del estado de la técnica.

De este modo, amablemente me permito solicitar que se reconozca su patentabilidad y se proceda a conceder para el mismo la protección solicitada.

7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **200345**, solicito amablemente se me notifique para realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de las páginas **131 a 133** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, el cual está conformado por **5 reivindicaciones** y que reemplaza al documento presentado actualmente ante ese Despacho.

9. 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