

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 "MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS ACTIVADORAS DE CÉLULAS T QUE SE UNEN A CD3 Y AL RECEPTOR 1 DE FOLATO (FOLR1)". Clase C07K 16/28.-Expediente número NC2018/0012438.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 2 de marzo de 2020 y a mi solicitud de plazo del 14 de mayo de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **2937** en relación con materia no patentable, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y la descripción de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones para la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio.**

Es deseo del solicitante realizar de manera voluntaria una modificación voluntaria sobre el capítulo reivindicatorio presentado, de tal forma que el capítulo modificado pasa a estar conformado por **20 reivindicaciones**, como se explica a continuación:

- **Reivindicación 1:** Toma como base la reivindicación 1 actualmente presentada donde se definió un primer resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD3 que comprende al menos un CDR de cadena pesada y un CDR de cadena ligera. Adicionalmente, se definió un segundo sitio de unión para el segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse al receptor de folato 1, el cual está definido por sus seis CDR's.
- **Reivindicación 2:** Corresponde a una nueva reivindicación dependiente, la cual reclama la molécula de unión a antígeno biespecífica de la reivindicación 1, la cual

comprende una cadena pesada variable de SEC ID NO: 36 y una cadena ligera variable de SEC ID NO:31.

- **Reivindicación 3:** Toma como base la reivindicación 2 actualmente presentada donde se ha definido, un segundo sitio de unión para el tercer resto de unión a antígeno capaz de unirse a FolR1, el cual está definido por sus 6 CDR's.
- **Reivindicación 4:** Toma como base la reivindicación 3 actualmente presentada donde se eliminó la expresión "*al menos*" y se incluyó la expresión "*uno o ambos*" con el fin de otorgarle claridad a la materia reclamada.
- **Reivindicaciones 5-7, 9-12, 14 y 16-19:** Corresponden a las reivindicaciones 4-6, 9-12, 14 y 19-22 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 8:** Toma como base la reivindicación 7 actualmente presentada, en donde se especificaron las secuencias de aminoácidos comprendidas por la cadena pesada variable y la cadena ligera variable de una de las opciones del resto de unión capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1).
- **Reivindicación 13:** Toma como base la reivindicación 13 actualmente presentada, en donde se eliminó la expresión "*al menos*" con el fin de otorgarle claridad a la materia reclamada. Adicionalmente, se las sustituciones de aminoácidos que reduce la unión a un receptor de Fc y/o la función efectora, en comparación con un dominio Fc de IgG1 nativo, están presentes en cada subunidad del dominio Fc.
- **Reivindicación 15:** Toma como base la reivindicación 16 actualmente presentada en donde se definió un polinucleótido aislado que codifica la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- **Reivindicación 20:** Corresponde a la reivindicación 23 actualmente presentada donde se especificó que el método reclamado es *in vitro*.

En este sentido, me permito señalar que las **reivindicaciones 8, 15, 17 y 18** fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Asimismo, y 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 queda constituido por **20 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a moléculas de unión a antígeno biespecíficas activadoras de células T que se unen a CD3 y al receptor 1 de folato (FOLR1), y que cuentan 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.

3.2. Objeciones en relación con materia no patentable.

En opinión de la examinadora, la reivindicación 23 actualmente presentada se referiría a un método de tratamiento toda vez que no especifica si el método reclamado se realiza *in vivo* o *in vitro*.

Teniendo en cuenta lo anterior, por favor note que dicha reivindicación (ahora reivindicación 20), fue modificada de manera que ahora dice "un método *in vitro*...", materia que cumple con lo establecido por la Decisión 486 del 2000.

Así, solicito amablemente que se dé por superada esta objeción.

3.3. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

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

- *"Las reivindicaciones 3 y 13 no son claras porque la mención "al menos" es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirla por un valor preciso o rango concreto."*

En relación con esta objeción, me permito señalar que las reivindicaciones 3 y 13 (ahora reivindicaciones 4 y 13) fueron modificadas de manera que ya no incluyen la expresión "al menos". Así, ambas reivindicaciones se refieren de manera clara y precisa a la materia reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 8 no es clara porque se refiere a "La célula T que activa la molécula de unión a antígeno biespecífica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7", pero las reivindicaciones 1 a 7 se refieren a una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T y no a una célula T, por lo que los preámbulos de las reivindicaciones no coinciden. Se sugiere realizar las aclaraciones o correcciones pertinentes."*

En relación con esta objeción, me permito mencionar que la reivindicación objetada por la examinadora fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito se dé por superada dicha objeción.

- *"Las reivindicaciones 11, 14 y 19 no son claras porque presentan problemas de dependencia. Las reivindicaciones 11 y 14 dependen de sí mismas y la reivindicación 19 hace referencia a las reivindicaciones 16 a 28. Se sugiere modificar las reivindicaciones, mencionando en realidad de qué reivindicación depende cada una."*

Respecto a esta objeción, me permito resaltar que las dependencias de las reivindicaciones fueron corregidas. De este modo, las dependencias del capítulo reivindicatorio modificado son totalmente claras y no presentan contradicciones.

Así, solicito amablemente sea retirada esta objeción.

- *"La reivindicación 15 no es clara y carece de sustento porque reclama una molécula de unión a antígeno que se une a CD13 y FolR1, pero no se evidencia en la solicitud el desarrollo de una molécula de unión a CD13 y la reivindicación indicando más adelante que el primer resto de unión es capaz de unirse a CD3. Asimismo, menciona que la molécula de unión comprende cinco cadenas polipeptídicas pero sólo caracteriza tres de las cadenas, las cuales pueden ser seleccionadas de dos o tres secuencias, lo que da lugar a una variedad de combinaciones aún no exploradas por el solicitante. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y definir cuáles son cada una de las cinco cadenas polipeptídicas, indicando a qué tipo de péptido corresponden o si corresponden a los dominios de unión al antígeno."*

En este sentido, por favor note que la reivindicación 15 fue eliminada del capítulo reivindicatorio, razón por la cual solicito amablemente se dé por superada esta objeción.

- *"La reivindicación 21 no es concisa porque reclama un método para producir una molécula de unión a antígeno biespecífica que se une a CD3 y a "un antígeno de célula diana", sin definir este último, lo cual abarca una cantidad de antígenos que exceden el alcance de la solicitud. Así mismo, señala que el método comprende cultivar la célula de la reivindicación 20, la cual a su vez, comprende un polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18; no obstante, cada una de las secuencias reclamadas en dichas reivindicaciones corresponde a una parte del anticuerpo biespecífico, de manera que, al cultivar por ejemplo una célula que sólo comprende la SEQ ID NO: 287, sólo se obtendría la región VH de la variante W96Y/D52E del anticuerpo 16D5 y no se obtendría una molécula biespecífica completa como lo señala la reivindicación. Se sugiere definir el antígeno de célula diana de acuerdo a lo divulgado en la descripción,*

donde se indica que corresponde a FolR1 e incluir las etapas del método que permitan obtener de forma inequívoca la molécula de unión a antígeno biespecífica reclamada”

En relación con esta objeción, por favor note que siguiendo la sugerencia de la señora Examinadora se especificó que el antígeno de célula diana corresponde al receptor 1 de folato (FolR1).

Por otro lado, me permito señalar las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio en donde se definió un primer resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD3 y un segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) el cual se ha especificado para corresponder a los 2 sitios de unión a FolR1 16D5 y 16D5 W96Y D52E.

En este sentido, me permito señalar que, estas moléculas de unión antígeno biespecífica activadora de células T, tienen capacidad de unión a FolR1 humano, FolR1 de mono cinomolgus y no a un FolR1 murino. Además, esta capacidad de unión a huFolR1 y cyFolR1 pero que carecen de reactividad cruzada muFolR1, no ha sido reportada previamente en el estado del arte.

Adicionalmente, por favor note que la célula hospedadora de la reivindicación 20 (ahora reivindicación 17) comprende un polinucleótido de la reivindicación 15, el cual, de acuerdo con las modificaciones presentadas, codifica la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

Por lo tanto, me permito señalar que el método para producir la molécula de unión a antígeno biespecífico activador de células T capaz de unirse específicamente a CD3 y al receptor 1 de folato (FolR1) está claramente definido y permiten obtener de forma inequívoca la molécula de unión a antígeno reclamada.

De este modo, dicha reivindicación (ahora reivindicación 18) es concisa en la materia que reclama y tiene pleno sustento en la descripción.

Teniendo en cuenta esta modificación, solicito se dé por superada esta objeción.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por la señora examinadora. Asimismo, dicho capítulo cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **DESCRIPCIÓN.**

En opinión de la examinadora, la descripción no divulgaría la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pudiese ejecutarla, puesto que considera que no existe pleno sustento para la materia reclamada en la reivindicación 15 actualmente presentada.

En este sentido, me permito señalar que como se menciona en el apartado 3.1 del presente memorial, la reivindicación 15 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

Así, el capítulo reivindicatorio modificado reclama materia que encuentra pleno sustento a lo largo de la descripción. Por lo tanto, solicito sean retiradas las objeciones en relación con la descripción de la presente solicitud.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar moléculas de unión a antígeno biespecíficas activadoras de células T que se unen a CD3 y al receptor 1 de folato (FolR1), las cuales están plenamente soportadas dentro del texto de la descripción y hacen referencia a materia patentable de acuerdo con lo establecido por la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes las modificaciones presentadas en respuesta al Oficio N° **2937**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **281 a 284** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **20 reivindicaciones**.

8. 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