

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

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

Solicitante: APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC.

Título: “Polipéptidos de unión a CD3 que comprenden sustituciones
en las regiones marco que incrementan la estabilidad térmica”

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 7296

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC., respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de plazo.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. Reivindicaciones – Error tipográfico

1.1.1 La Examinadora indica una inconsistencia en la reivindicación 12 en la expresión: *“comprende un enlazador entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena pesada de dicho scFv”*, por cuanto se identifica que el enlazador debe conectar una región variable de cadena pesada con una región variable de cadena ligera para formar la estructura del scFv.

1.1.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante ha modificado la reivindicación 12, exponiendo que *“dicho scFv comprende un enlazador entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera (...)”* de manera que se identifique de manera correcta la estructura del fragmento variable de cadena simple scFv.

1.2. Reivindicaciones – Línea celular

1.2.1. La Examinadora afirma que en la reivindicación 27 se reclama una célula hospedadora, sin embargo, dicha célula no se especifica como una línea celular.

1.2.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante ha modificado el preámbulo de la reivindicación 27 como *“Una línea celular que comprende el vector de expresión de la reivindicación 26, donde la célula hospedadora es seleccionada del grupo (...)”*. La solicitante considera que, con los cambios anteriores, se han de superar las objeciones de la Examinadora.

1.3. Se presenta pago por modificación de reivindicaciones en trámite.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

2.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, el nivel inventivo de la invención se encuentra afectado por lo divulgado en los siguientes documentos:

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
D3	WO2013158856	“CD3 Binding Polypeptides”	24 de octubre de 2013

2.2. Nivel inventivo

2.2.1. La Examinadora realiza el siguiente análisis con respecto al nivel inventivo de la reivindicación 15:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga, una molécula que comprende un fragmento de unión de un anticuerpo específico para CD3 que es un diacuerpo de dos cadenas polipeptídicas con una primera cadena que comprende un dominio (B) que corresponde a un dominio variable de cadena pesada VH2 y una segunda cadena que comprende un dominio (D) variable de cadena ligera (VL2) que forma un sitio de unión a un segundo epítopo, un dominio C y un dominio F que se asocian covalentemente y, una primera cadena comprende un dominio (A) que comprende una VL seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:10 o SEQ ID NO: 12 y una segunda cadena que comprende un dominio (D) que comprende una VH SEQ ID NO: 14 en donde dichos dominios (A) y (E) se asocian para formar un sitio de unión específico para CD3 (Págs. 82 y 83, Reivs. 1 y 6). 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.



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).



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).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 y la molécula divulgada en el documento D1 consiste en que el polipéptido de la solicitud comprende una región constante de inmunoglobina que comprende un dominio humano CH2 de IgG1 que comprende las sustituciones L234A, L235A, G237A y K322A.

El efecto que se logra al incluir dichas sustituciones es potenciar la actividad inmunológica ADCC, ADCP, CDC, fijación al complemento y/o unión al receptor Fc (Pág. 89, Párr. [00165]); no obstante, es importante mencionar que no se evidencian pruebas técnicas de moléculas biespecíficas anti-CD3 con las señaladas mutaciones en la solicitud (Págs. 119-137, Ejs.1 y 2).

(...)

Sin embargo, una proteína de unión a CD3 multiespecífica de una o más cadenas polipeptídicas de acuerdo con la formula VD1-(X1) n-VD2-C-(X2) en donde X1 es un enlazador y, X2 representa una región Fc (Pág. 24 Párr. [00119]) que en ciertas realizaciones puede comprender las sustituciones por alanina (A) en las posiciones L234, L235, G237 y K322 (Pág. 42, Párr. [00175]), ya había sido divulgada en el documento D3 que menciona que, la proteína puede comprender: un dominio de unión a un antígeno tumoral VD2 con una segunda cadena que comprende la formula CH2-CH3-VL1-VH2 y, un dominio de unión VD1 con una primera cadena comprende un VH1-VL2 que corresponde a un dominio de unión anti-CD3 (Pág. 25, Párr. [00120]). Así mismo, señala que las mutaciones L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A son conocidas en el estado del arte por incrementar la actividad inmunológica tal como la actividad ADCC, ADCP, CDC, fijación al complemento y/o unión al receptor Fc (Pág. 44, Párr. [00183]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una región Fc modificada como la del documento D3, en una molécula de diacuerpo anti-CD3 como la divulgada en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. 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 16 a 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polipéptido de la reivindicación 15, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.”

2.2.2. 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:

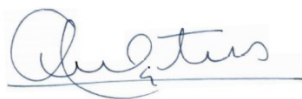
*“Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema.**” (Subrayado fuera de texto)¹*

2.2.2.1. La solicitante ha modificado la reivindicación 15, modificándola como una reivindicación dependiente de la reivindicación 1. De esta manera, el dominio de unión a CD3 en esta reivindicación 15 modificada comprendería las regiones marco reclamadas en la reivindicación 1, asociadas al efecto de termoestabilidad relacionado con las mutaciones clave identificadas por los inventores de la presente solicitud en el dominio de unión humanizado.

2.2.2.2. Teniendo en cuenta la anterior modificación que afecta las reivindicaciones 15 a 34, los documentos D1 y D3 no divulgan en su totalidad las características técnicas de la presente invención, por lo que se afirma que sus reivindicaciones cuentan con nivel inventivo.

3. 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_memorialsegundoexamen_281020.doc

¹Guía 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 2014. Página 130.