

P-2018/16374

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0014010**Solicitud de patente a nombre de **MEDIMMUNE LIMITED**

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 sociedad MEDIMMUNE LIMITED, domiciliada en Gran Bretaña, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **11772** notificado electrónicamente el 21 de septiembre de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 14 de diciembre de 2020, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Excepción a la patentabilidad

Indica el examinador que el objeto de las reivindicaciones 46 a 49 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclaman un método de tratamiento o prevención de una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), en el que la enfermedad es una alfa sinucleinopatía; donde dicho método, comprende la administración de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo a un paciente.

A fin de superar la objeción las reivindicaciones 46 a 49 no se incluyen en esta oportunidad.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

Indica el examinador que el uso de las reivindicaciones 42 a 45 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que reclaman un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso como un medicamento en el tratamiento o prevención de una alfa sinucleinopatía.

A fin de superar la objeción las reivindicaciones 42 a 45 no se incluyen en esta oportunidad.

3. Título

El examinador considera que título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, el título de la presente solicitud se ha modificado así: ANTICUERPOS ANTI ALFA-SINUCLÉINA HUMANA”.

4. 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 once (11) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 4.1.** Se han eliminado las reivindicaciones 1-9. La reivindicación 10 se redacta como una reivindicación independiente y se vuelve a numerar como reivindicación 1.
- 4.2.** La nueva reivindicación 2 incluye parte de la antigua reivindicación 1. Específicamente, la nueva reivindicación 2 indica que el "anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a la α -sinucleína humana con una KD de menos de 500 pM".
- 4.3.** Se han eliminado las reivindicaciones 11, 13-22. La antigua reivindicación 12 (nueva reivindicación 3) se ha modificado para enumerar las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras variables y para eliminar el lenguaje de "% de identidad".
- 4.4.** Las reivindicaciones 23-25 se han redactado nuevamente como nuevas reclamaciones 5-7. La reivindicación 23 (nueva reivindicación 5) también se ha modificado para aclarar el lenguaje de la misma.

- 4.5.** Se han eliminado las reivindicaciones 26 a 36. La reivindicación 37 se vuelve a redactar como nueva reivindicación 4.
- 4.6.** Las reivindicaciones 39 a 49 se han eliminado.
- 4.7.** Las reivindicación 50-52 y 54 se han redactado nuevamente como nuevas reclamaciones 8-11. Se elimina la reivindicación 53.

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 nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Adicionalmente, considerando las modificaciones realizadas, las objeciones en cuanto a las reivindicaciones 1, 2 a 7, 8 y 9, 9, 16, 17, 19, y 20, 11, 30, 31, 33, 34, 38 y 40, 12, 32 y 35, 14, 18, 36, 52, 53, 10 y 21, se tornan irrelevantes.

5. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución 59669 de 2020.

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 tiene un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

6. Dibujos

Indica el examinador que Los dibujos correspondientes a las Figuras 2, 4, 5, 6, 7A y 7B no cuentan con la resolución adecuada que permitan entender los datos suministrados y, asimismo, la invención de manera clara. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Se adjuntan un nuevo juego de figuras con las Figuras 2, 4, 5, 6, 7A y 7B con una resolución adecuada.

7. Novedad

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las reivindicaciones 1 a 7, 14 a 17 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en la publicación WO2014058924 (D1).

A este respecto, me permito llamar la atención que las antiguas reivindicaciones 1 a 9, y 14 a 17 no se incluyen en esta oportunidad, por lo que la objeción se torna irrelevante.

En vista de ello, es posible afirmar que el pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

8. Nivel inventivo

El examinador ha objetado que las reivindicaciones 8 a 13, 18 a 41 y 50 a 54 por no ser inventivas en vista de D1 (WO2014058924) y D2 (WO2014132210).

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.

A este respecto, se desea llamar la atención el documento D2 no complementa la falencias del documento D1, ya que éste no enseña ni ofrece ninguna sugerencia de las propiedades sorprendentes asociadas con los anticuerpos y fragmentos reivindicados con las CDR específicas.

Como se discutió en la solicitud presentada originalmente, la alfa-sinucleína induce la neurodegeneración por toxicidad de oligómeros o por propagación y diseminación

similar a priones. La solicitud enseña que un anticuerpo anti-alfa-sinucleína representativo que tiene las secuencias CDR de las reivindicaciones modificadas (es decir, aslo0452 ngl-3) fue capaz de reducir los niveles libres de alfa-sinucleína en el líquido cefalorraquídeo de un modelo animal de alfa-sinucleinopatía (véase, por ejemplo, el Ejemplo 11). En vista de esta propiedad, los anticuerpos reivindicados son útiles para prevenir la formación de oligómeros y la toxicidad asociada a los oligómeros. Además, la solicitud enseña que sus anticuerpos anti-alfa-sinucleína con las CDR reivindicadas eran capaces de inhibir la propagación de alfa-sinucleína ipsilateral a contralateral (ver, por ejemplo, el Ejemplo 12 y las Figuras 12 y 15 de la solicitud). Como tales, los anticuerpos reivindicados son útiles en el tratamiento de dos de las causas neurodegenerativas conocidas de alfa-sinucleinopatía.

En comparación con los anticuerpos reivindicados y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, en ninguna parte de D1 o D2 hay descripción, enseñanza o sugerencia de un anticuerpo anti-alfa-sinucleína con las CDR específicas enumeradas en la reivindicación 1. Tampoco D2 enseña o sugiere que tal un anticuerpo sería capaz de inhibir la propagación o diseminación de alfa-sinucleína *in vivo*. De hecho, D2 no proporciona evidencia de que sus anticuerpos tuvieran siquiera alguna utilidad terapéutica, ya que la eficacia de los anticuerpos de D2 nunca se probó en un modelo *in vivo*.

Los anticuerpos reivindicados que tienen las CDR específicas enumeradas en la reivindicación 1 también son capaces de unirse a alfa sinucleína humana, de mono cynomolgus o de rata. Ver, por ejemplo, el Ejemplo 5 de la solicitud tal como se presentó originalmente. Esta propiedad de reactividad entre especies es particularmente útil para pruebas preclínicas de los anticuerpos reivindicados en modelos animales de alfa-sinucleopatías. Sin embargo, nada en D2 enseña o sugiere que los anticuerpos referenciados sean capaces de unirse a alfa sinucleína humana, de mono cynomolgus o de rata.

Por al menos las razones anteriores, el objeto de las reivindicaciones 1 a 11 modificadas son inventivas sobre D1 y D2.

Es decir, 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.**

9. Conclusión

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

- i) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 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.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por once (11) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio.
- Nuevo juego de figuras.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Figura 1

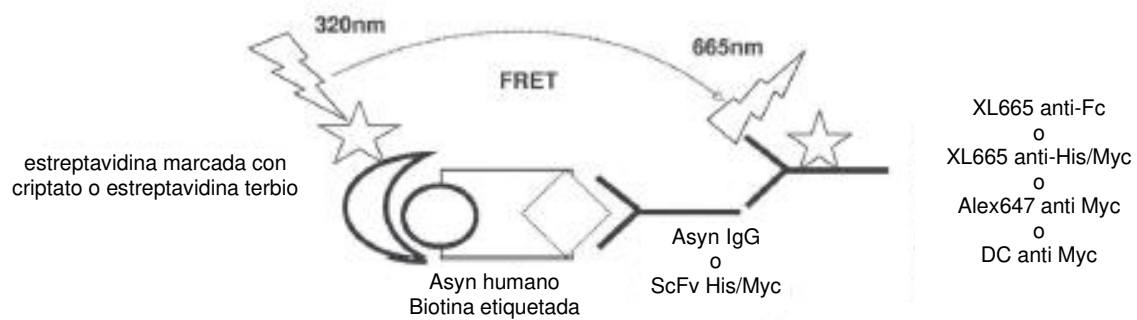


Figura 2

Alineación VH

	CDR1	CDR2
asyn0087	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAG	
aslo0452 ngl-3	S..HL.....	
aslo0543		

CDR3

asyn0087	GAVNVVYYYGMDVWGQGTMTVSS
aslo0452 ngl-3	..NHGK.....K.....T.....
aslo0543	..RRGRI.....K.....T.....

Alineación VL

	CDR1	CDR2
asyn0087	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLRSGNNVGNRYRIYWYQQKSGSPFPQYLLRYKSDADKHQGS	GVPSRFSGSKDASANAGILFISGLQSEADYYC
aslo0452 ngl-3	A.....APLPK.....P.....L.....	
aslo0543	A.....SGDFSR.....P.....L.....	

CDR3

asyn0087	MVWHSGAWVFGGGTKLTVL
aslo0452 ngl-3	...DH.V.Y.....
aslo0543	...S....Y.....

Figura 3A

```

GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GGG TCC CTG
E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L

AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT AGC AGC TAT GCC ATG AGC TGG
R L S C A A S G F T F S S Y A M S W
                                VHCDR1

GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTC TCA TCC ATT TCC CAC CTT
V R Q A P G K G L E W V S S I S M L
                                VHCDR2

GGT GGT AGC ACA TAC TAC GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGG TTC ACC ATC TCC AGA
G G S T Y Y A D S V K G R F T I S R

GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG GAC
D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D

ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG GGA GGG GCA AAC CAC GGG AAG TAC TAC TAC GGA
T A V Y Y C A G G A N H G K Y Y Y G
                                VHCDR3

ATG GAC AAG TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
M D K N G Q G T I V T V S S |

```

Figura 3B

```

CAG GCT GTG CTG ACT CAG CCG GGT TCC CTC TCT GCG TCT CCT GGA GCA TCA GCC
Q  A  V  L  T  Q  P  A  S  L  S  A  S  P  S  A  S  A

AGT CTC ACC TGC ACC TTG CCG AGT GGG GCG CCC CTG CCG AAG TAT AAG ATA TAC
S  L  T  C  T  L  R  S  G  A  P  L  P  K  Y  R  I  Y
                               VLCDR1

TGG TAT CAG CAG AAG CCA GGG AGT OCT CCC CAG TAT CTC CTG AGG TAC AAA TCA
W  Y  Q  Q  K  E  G  S  P  E  Q  Y  L  L  R  Y  K  S
                               VLCDR2

GAC GCA GAT AAA CAC CAG GGC TCT GGA GTC CCC AGC CCG TTT TCT GGA TCC AAA
D  A  D  K  H  Q  G  S  G  V  P  S  R  F  S  G  S  K

GAT GCT TCG GCC AAT GCA GGG ATT TTA CTC ATC TCT GGG CTC CAG TCT GAG GAT
D  A  S  A  N  A  G  I  L  L  I  S  G  L  Q  S  E  D

GAG GCT GAC TAT TAT TGT ATG GTT TGG GAC CAC GGC GTC TGG TAT TTC GGC GGA
E  A  D  Y  Y  C  M  V  W  D  H  G  V  W  Y  F  G  G
                               VLCDR3

GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA
G  T  K  L  T  V  L

```

Figura 3C

```

aslo0452 ngl-3      EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS
IGHV3-23*01        EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS
Vernier (*)          *          ****_      ***
                               VHCDR1

aslo0452 ngl-3      SISHLGGSTIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAG
IGHV3-23*01        AISGSGGSTIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
Vernier (*)          * * * * *
                               VHCDR2

aslo0452 ngl-3      GANHMGKYYYGMDKNGQGTTIVIVSS
IGHJH6              WGQGTTIVIVSS
Vernier (*)          *
                               VHCDR3

```

Figura 3D

```

aslo0452 ngl-3      QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGAPLPRYRIYWYQQKPGSPPQYLLR
IGLV5-45*01        QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGINVGTYRIYWYQQKPGSPPQYLLR
Vernier (*)          * *          **      ****
                               VLCDR1

aslo0452 ngl-3      YKSDADKHQGSGVFSPRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMVWDHGVWY
IGLV5-45*01        YKSDSDKHQGSGVFSPRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWN...WV
Vernier (*)          * * * * *
                               VLCDR2                               VLCDR3

aslo0452 ngl-3      FGGGTKLTIV---L
IGJL2, 3            FGGGTKLTIV---L
Vernier (*)          *

```

Figura 4

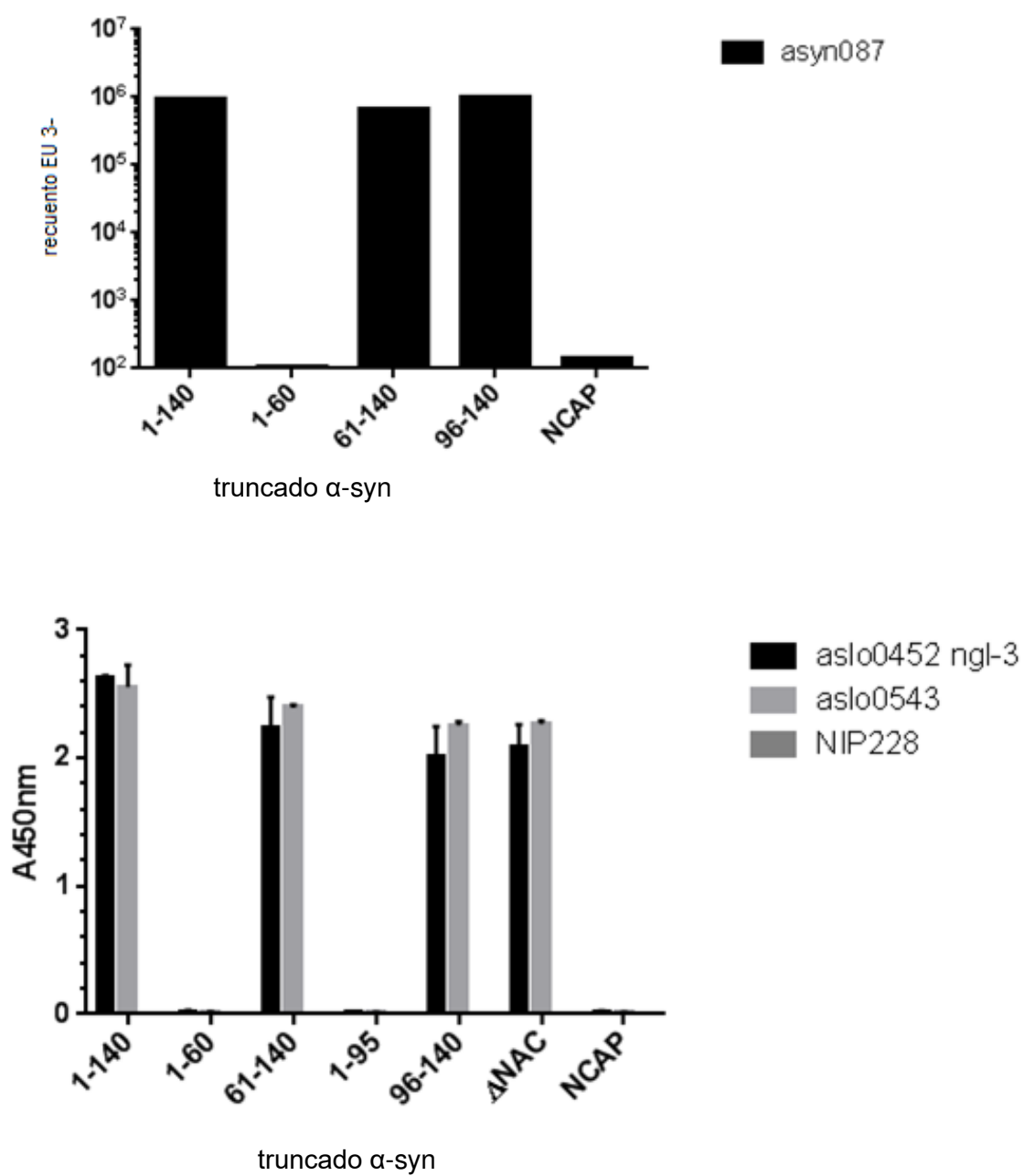


Figura 5

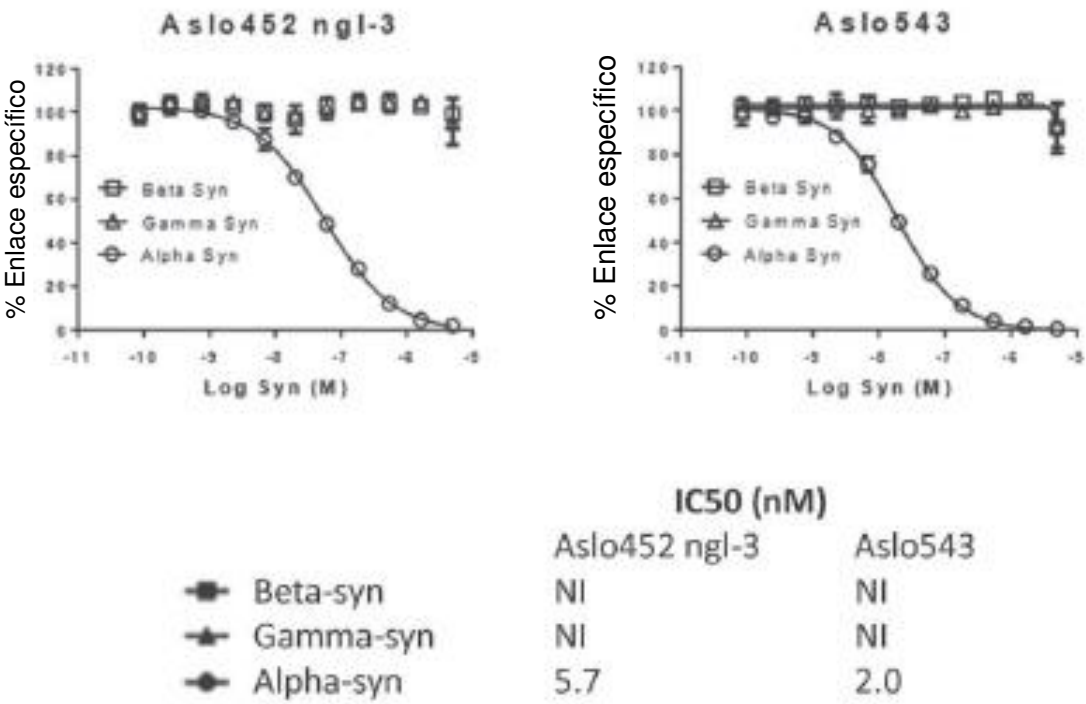


Figura 6

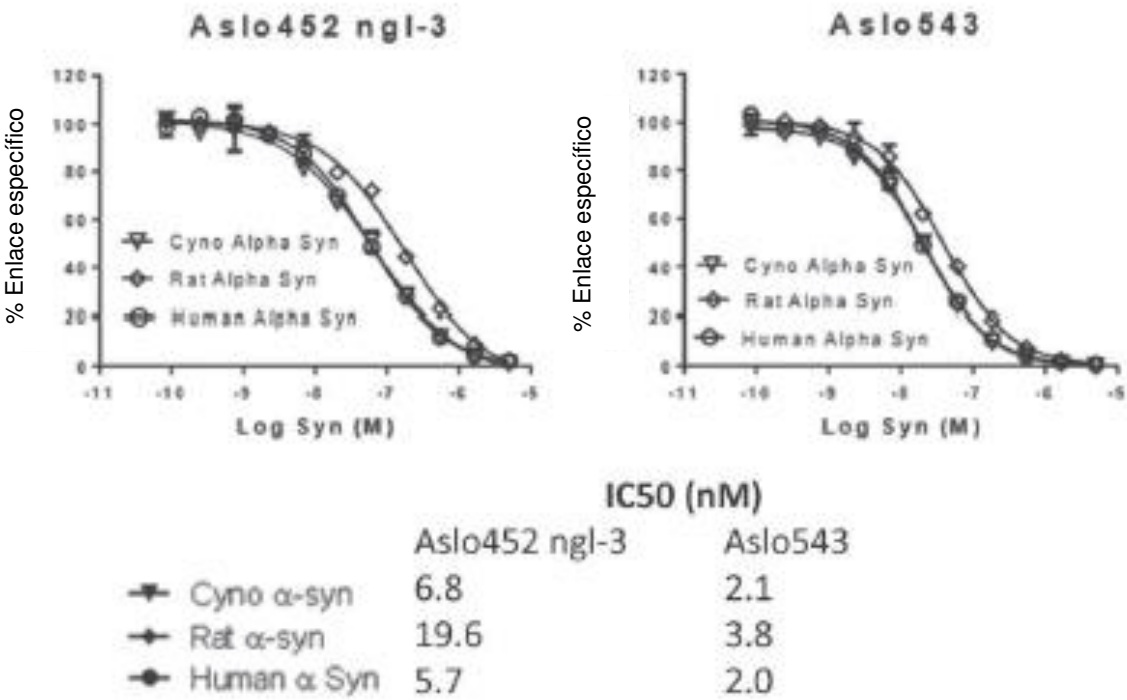


Figura 7A

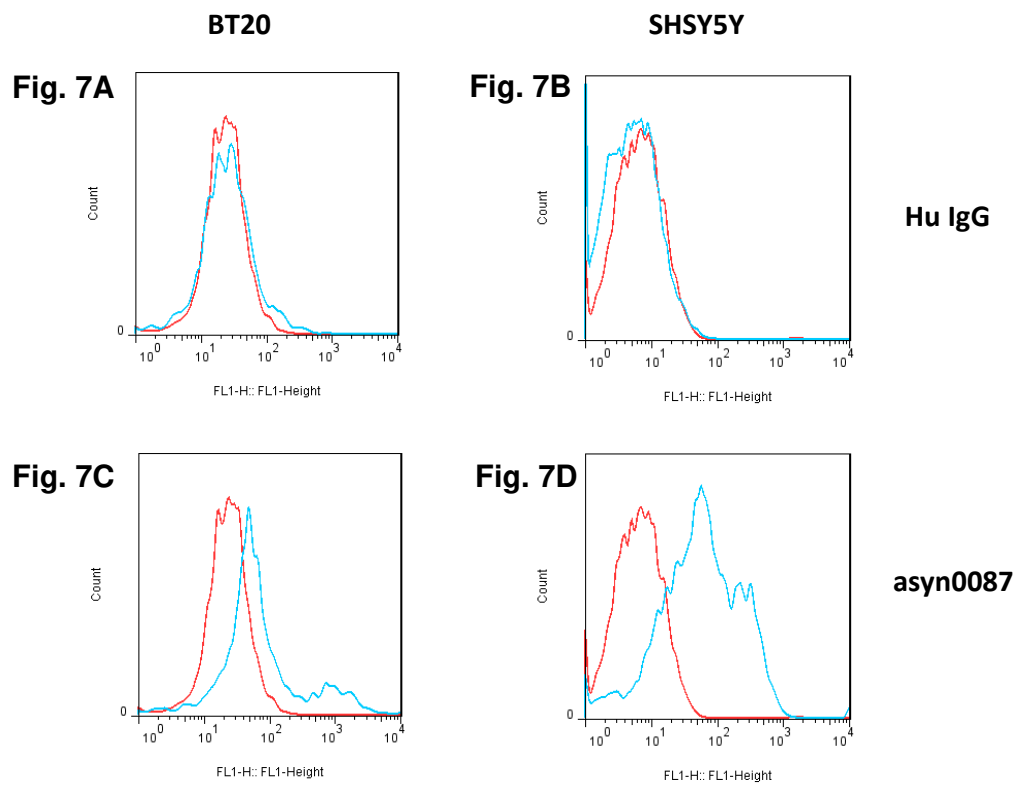


Figura 7B

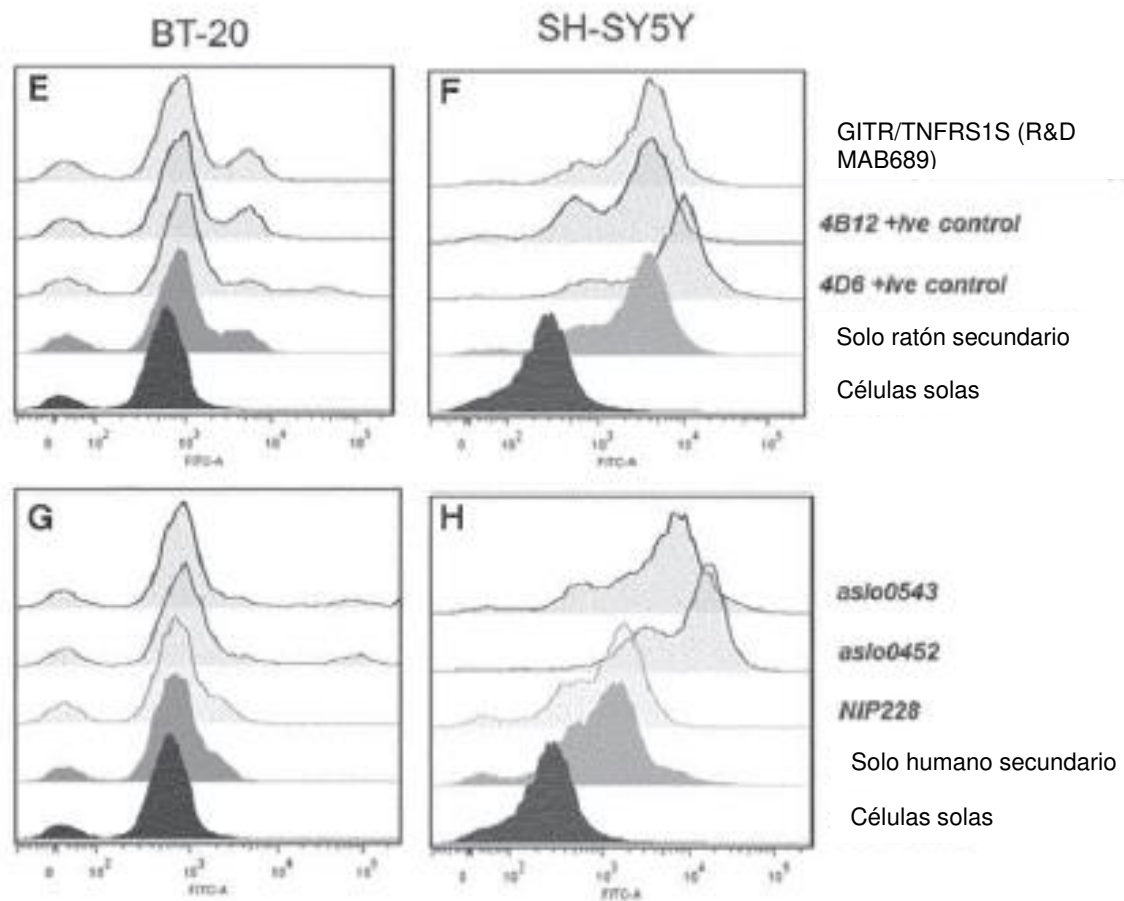
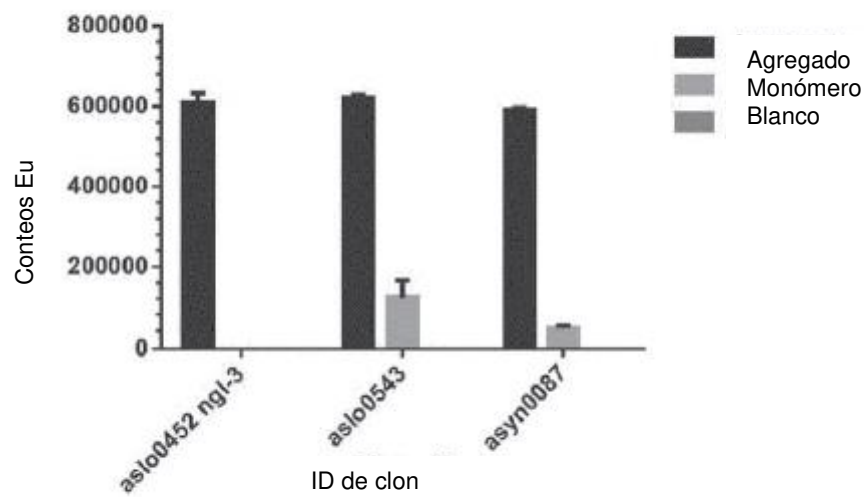


Figura 8



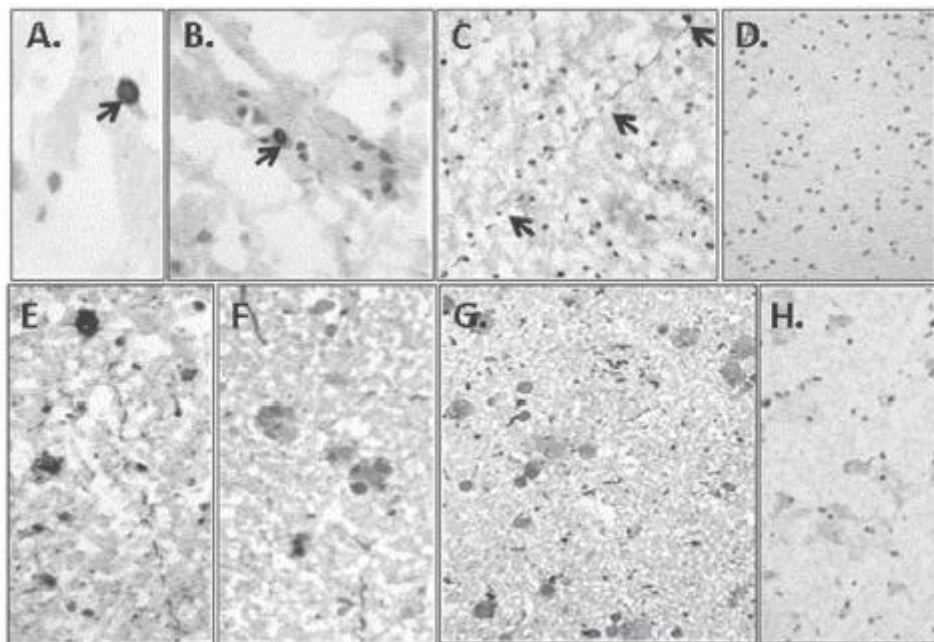


Figura 9A

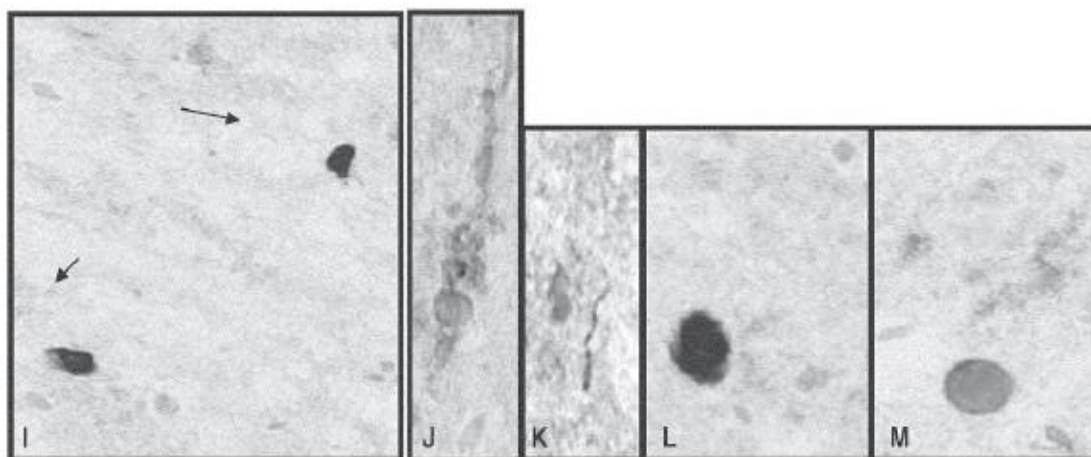


Figura 9B

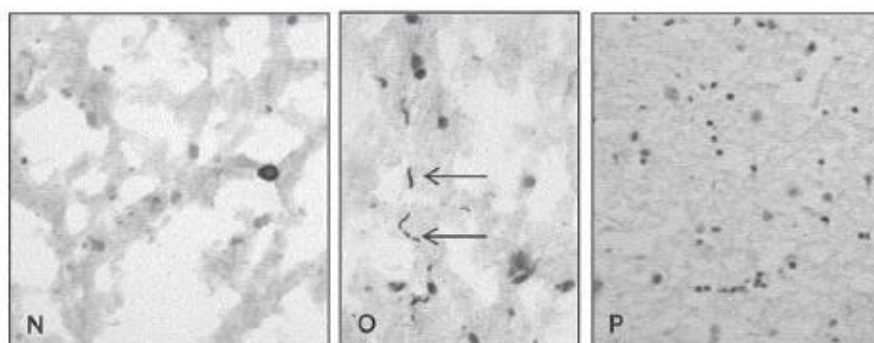


Figura 9c

Figura 10A

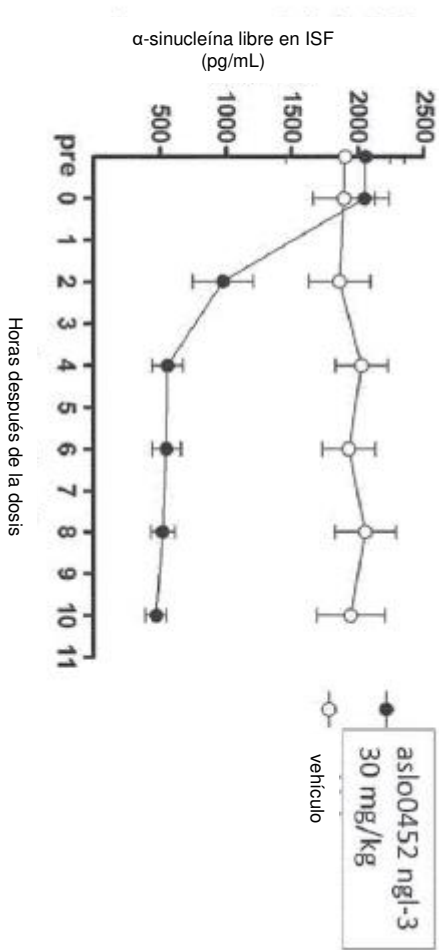


Figura 10B

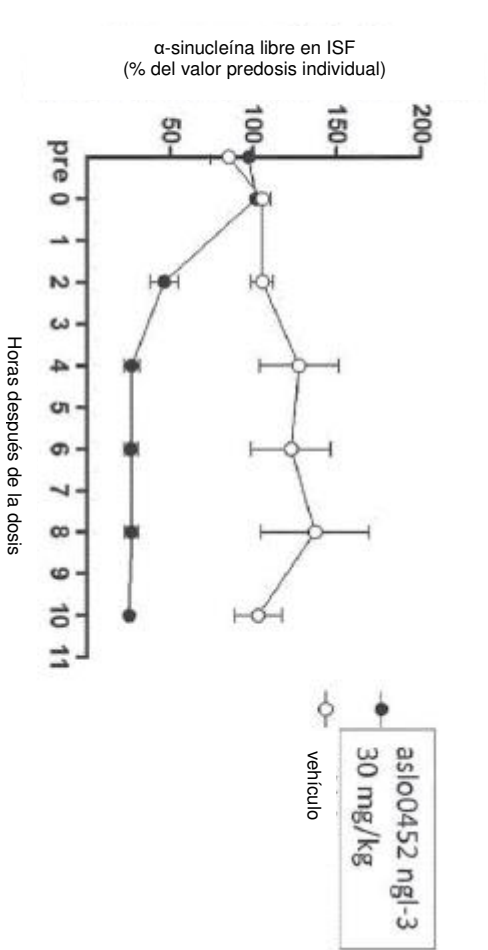


Figura 11

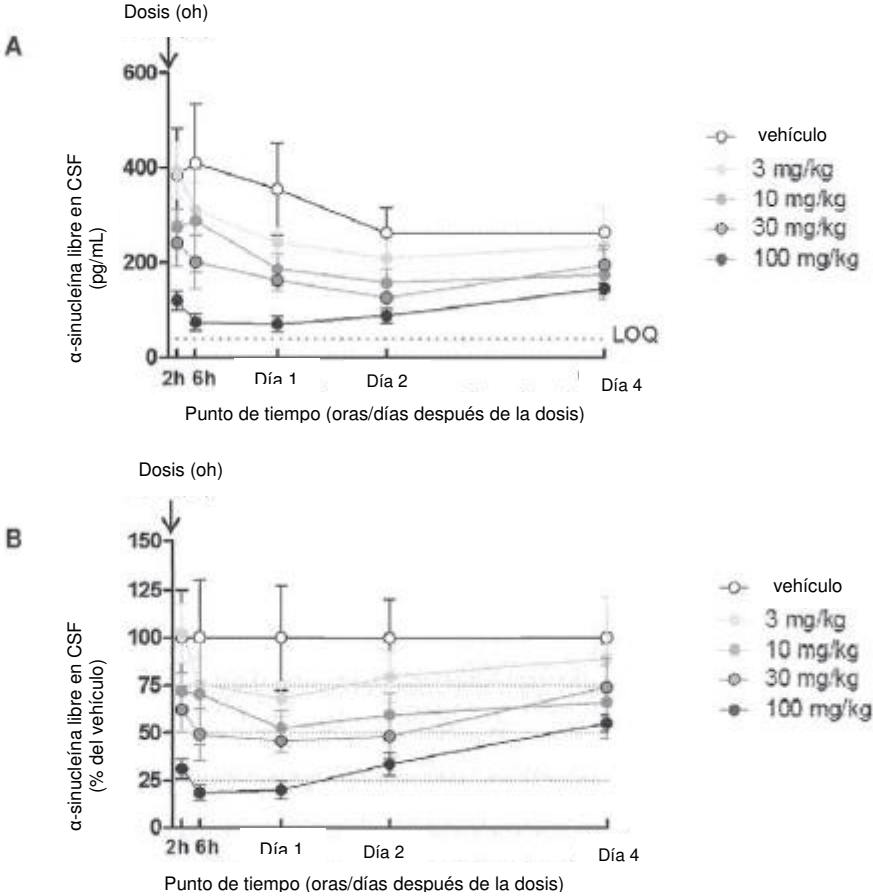


Figura 12

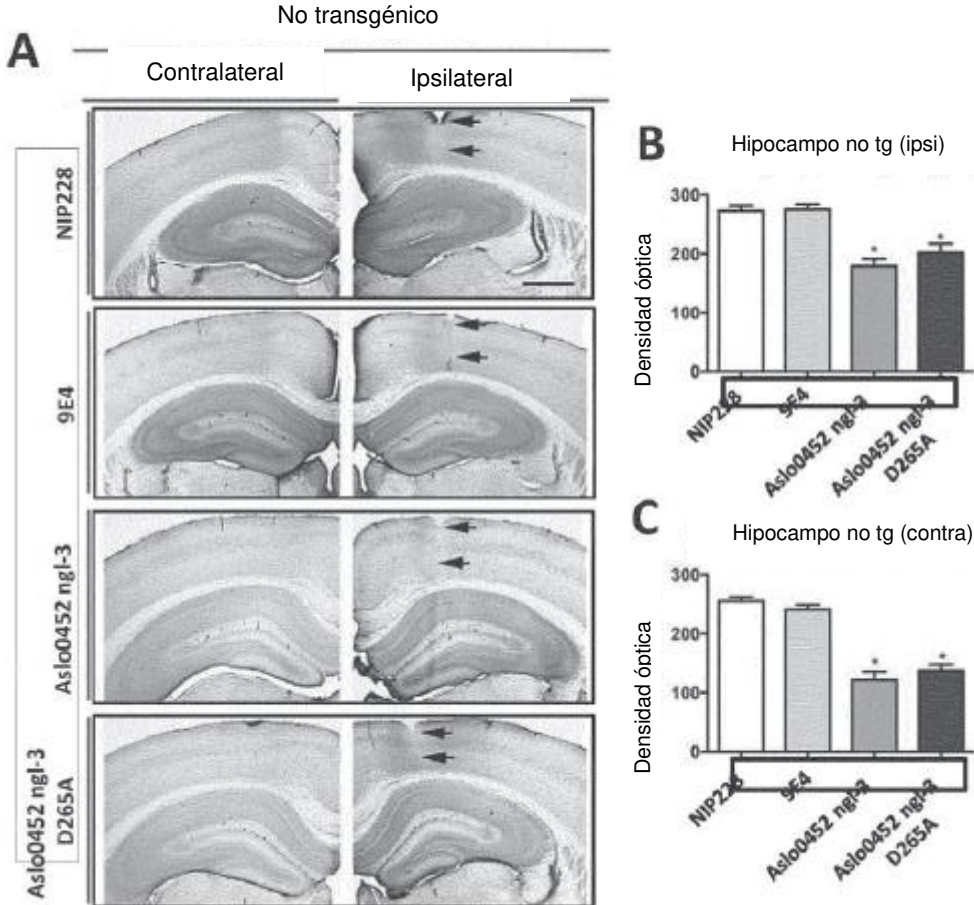


Figura 13

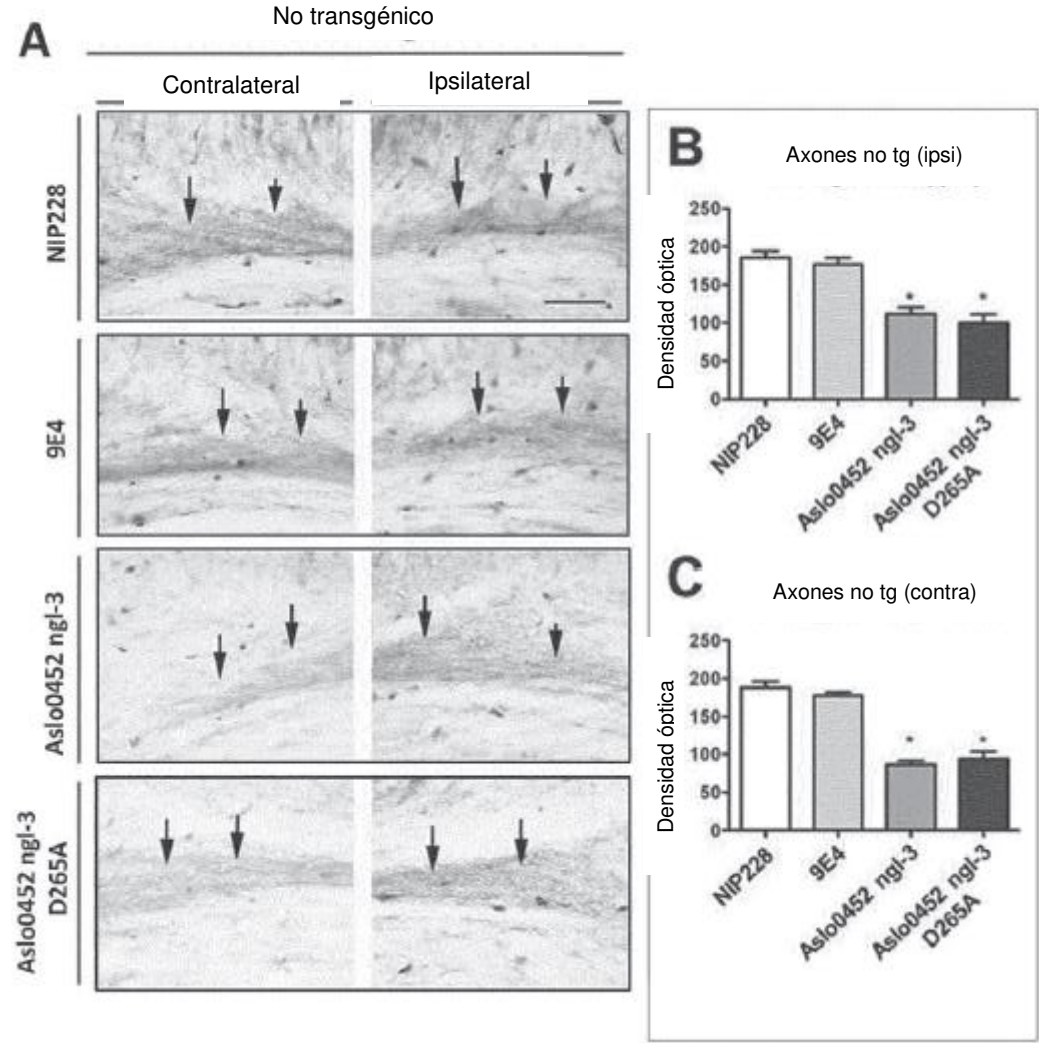


Figura 14

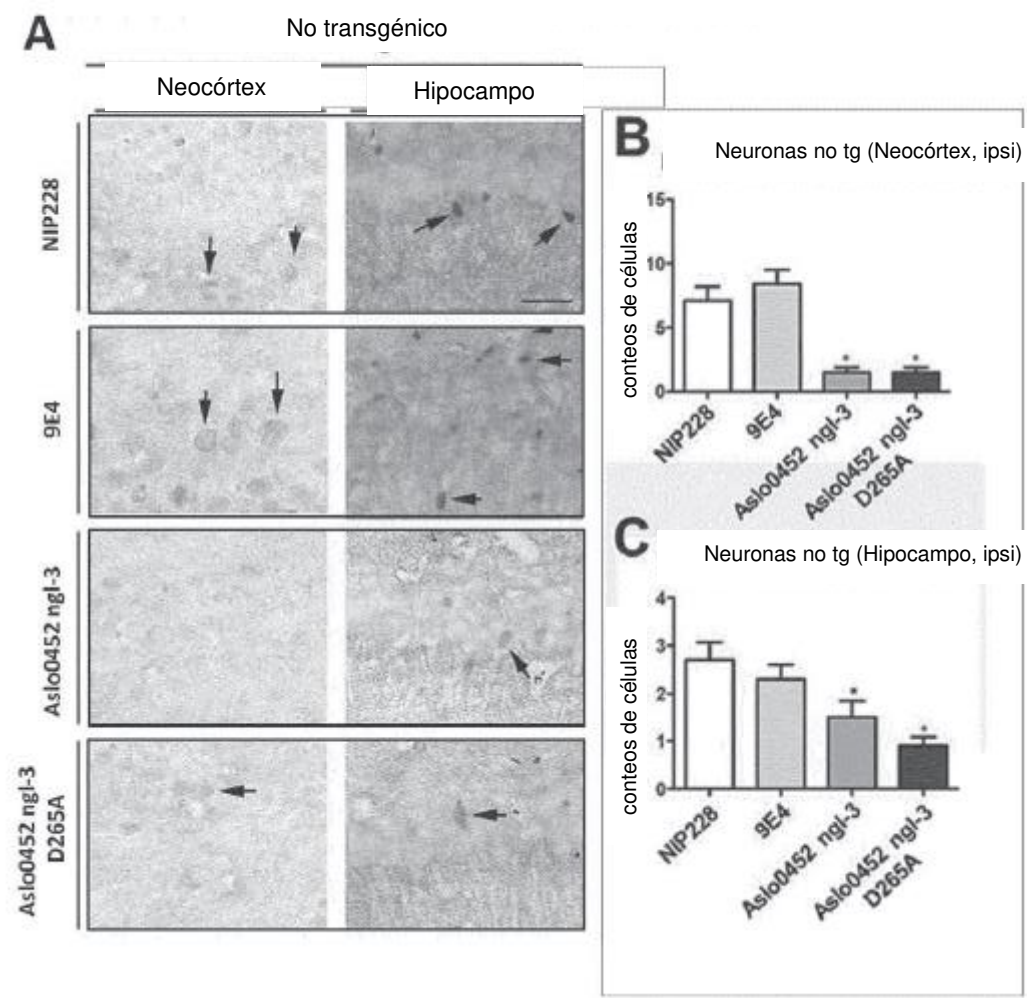


Figura 15

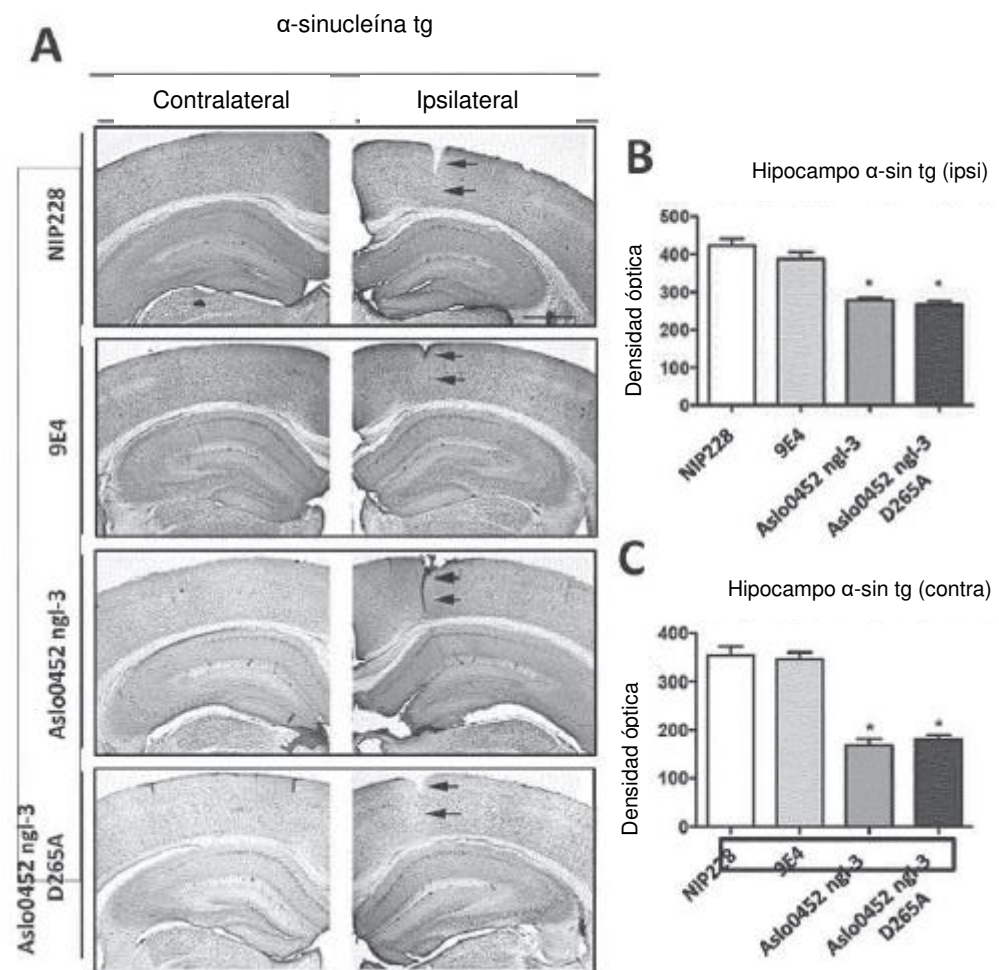


Figura 16

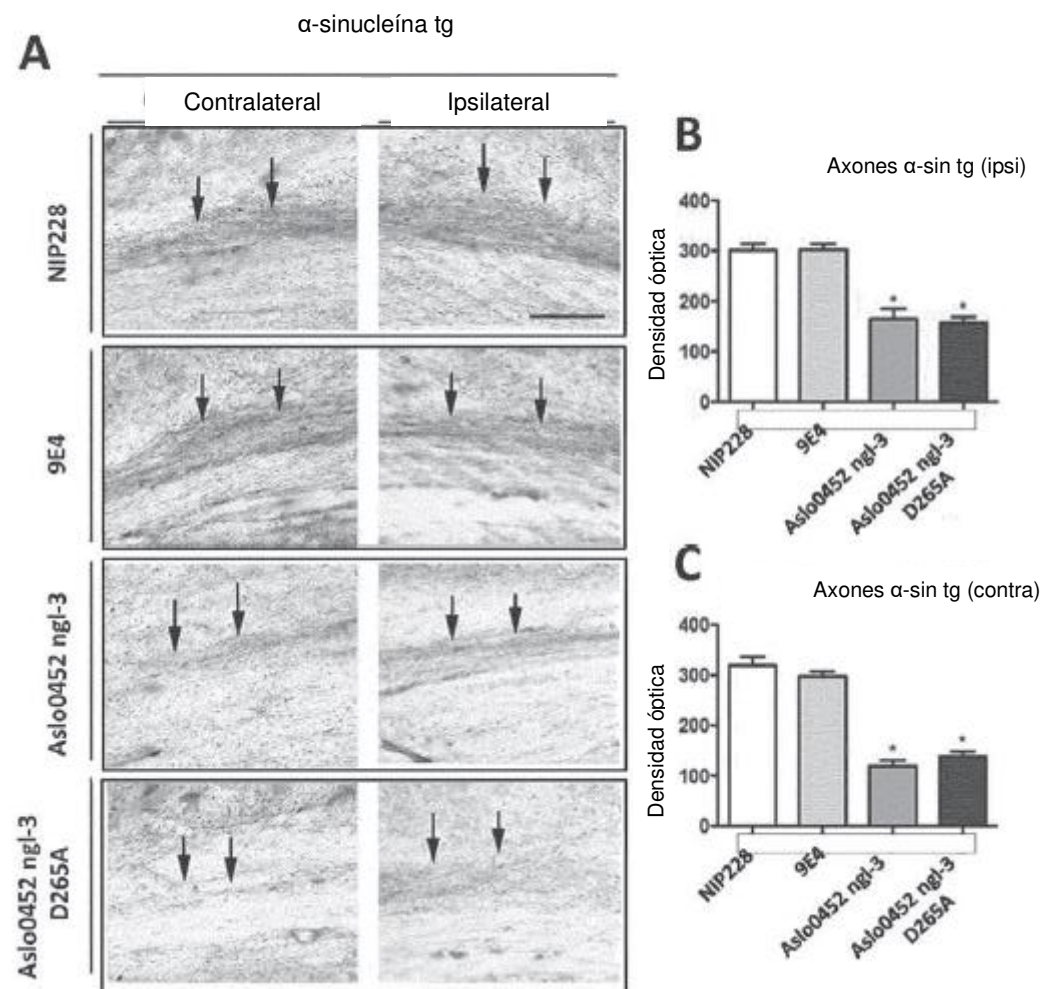


Figura 17

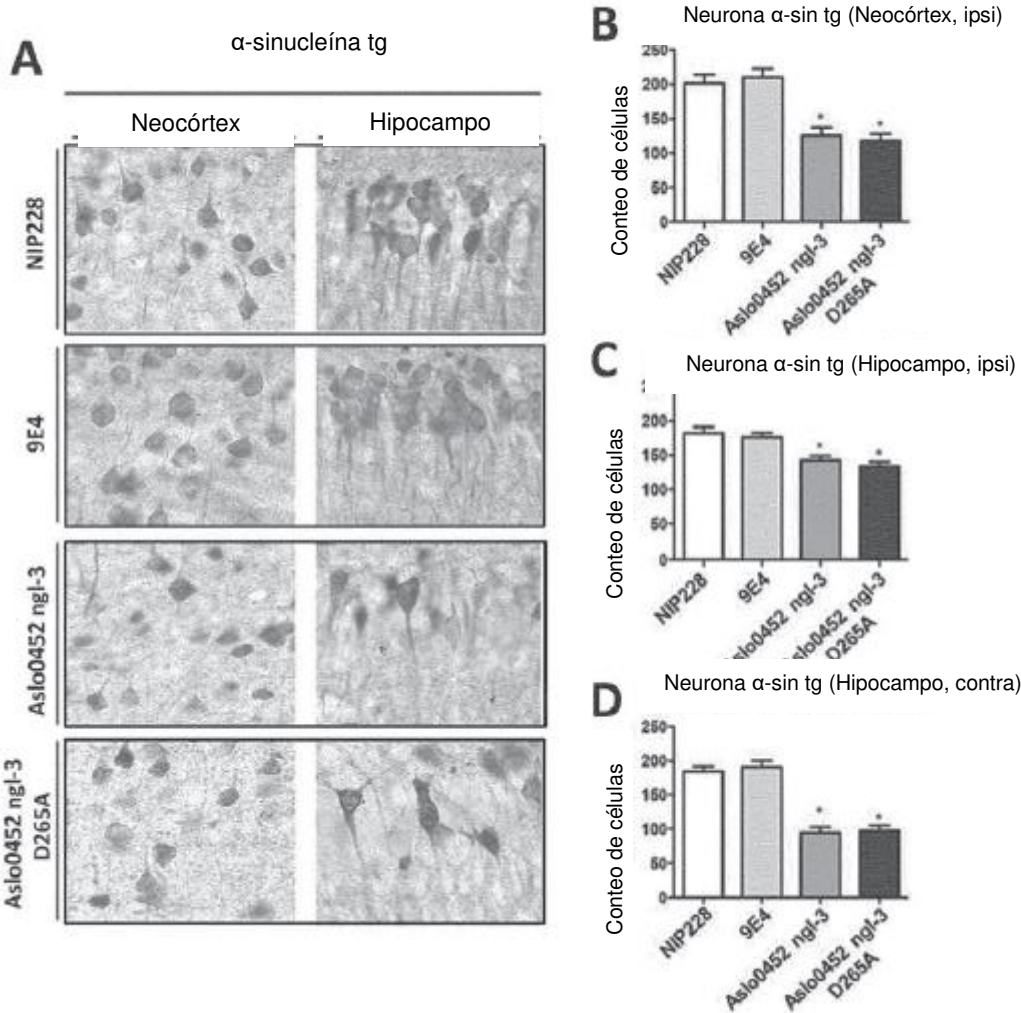


Figura 18

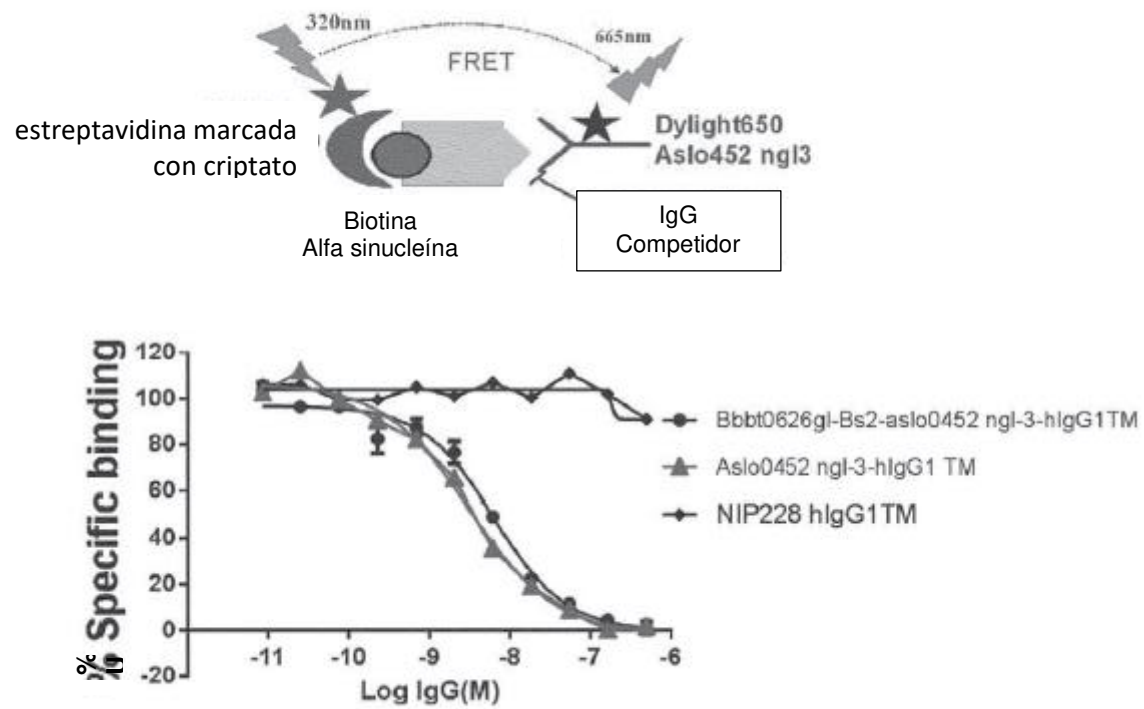
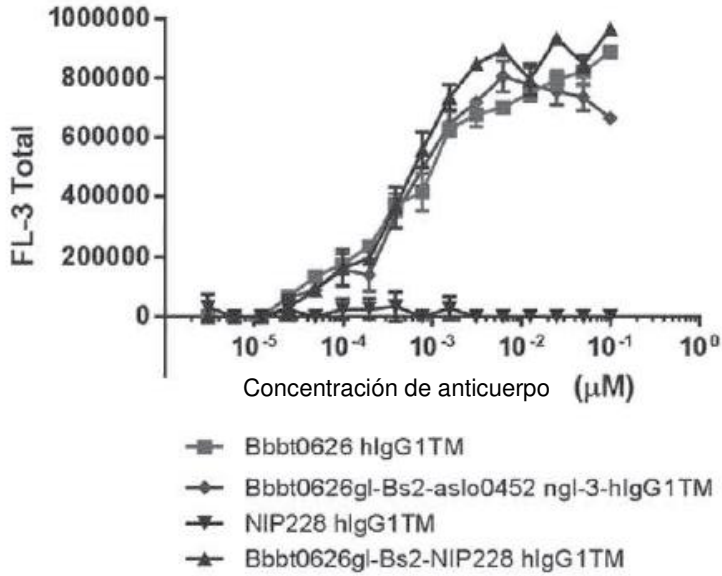
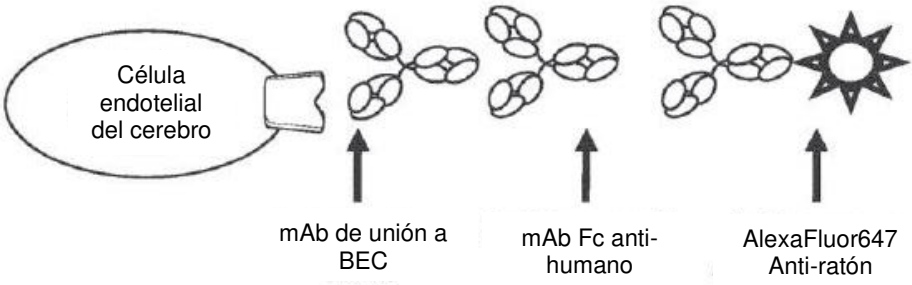


Figura 19



REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la α -sinucleína humana, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende:

a) tres CDR de cadena pesada que tienen secuencias:

(i) H-CDR1 de la SEQ ID NO: 5,

(ii) H-CDR2 de la SEQ ID NO: 15; y

(iii) H-CDR3 de la SEQ ID NO: 16, y

b) tres CDR de cadena ligera que tienen secuencias:

(i) L-CDR1 de la SEQ ID NO: 20.

(ii) L-CDR2 de la SEQ ID NO: 10; y

(iii) L-CDR3 de la SEQ ID NO: 21.

2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a α -sinucleína humana con una KD de menos de 500 pM.

3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una cadena pesada variable que tiene una secuencia definida por SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera variable que tiene una secuencia definida por SEQ ID NO: 19.

4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según las reivindicaciones 1-3, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una triple mutación en la región Fc correspondiente a L234F / L235E / P331S numerada según la numeración de Kabat.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1-4, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo reduce la transferencia de célula a célula de α -sinucleína *in vivo*.

P-2019-16374

Reivindicaciones presentadas con la respuesta a la AO 1772

Diciembre 28, 2020

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a la α -sinucleína de humano, pero no a la β -sinucleína de humano o la γ -sinucleína de humano.
7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a α -sinucleína de humano, de rata y de cynomolgus.
8. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 9, en la que la molécula de ácido nucleico que codifica la cadena pesada variable comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 13 y en la que la molécula de ácido nucleico que codifica la cadena ligera variable comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 18.
11. Una célula hospedadora que comprende un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 10.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0014010
Recibo: 20-107765
Fecha: 28/12/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 481027
CUS: 844532258

Patente PCT
ANTICUERPOS A LA ALFA-SINUCLEÍNA Y USOS DE LOS MISMOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000