

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2018/0012107**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

**“PROTEÍNA DE UNIÓN TRIESPECÍFICA Y/O TRIVALENTE QUE SE UNE A
HER2 x (CD28 x CD3)”.(nuevo título)**

Solicitante: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 316** notificado el **18 de enero de 2021** y para el cual se solicitó prórroga, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 39 reivindicaciones y se pone de presente lo siguiente:

- Se han modificado las reivindicaciones 1, 3, 8, 32, 35, 36 teniendo en cuenta las observaciones del Examinador y se han eliminado las reivindicaciones 2 y 38-47; y, el resto de reivindicaciones y sus dependencias se han vuelto a numerar. De modo que, las objeciones formuladas a las reivindicaciones eliminadas se deben tener por superadas.
- El soporte de la materia recitada en el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra en la descripción inicialmente presentada y en particular, las reivindicaciones anteriores 8, 32, 35 y 36 y en los párrafos [0117] - [0123] de la descripción (como se publicó en el documento WO2017180913).

- Con respecto a la objeción formulada a las reivindicaciones 38 a 47 referirse a materia exceptuada de patentabilidad, ya que se refieren a métodos de tratamiento o usos médicos, se debe tener por superada por cuanto dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.
- Con respecto al soporte en la descripción de la materia recitada en el nuevo pliego reivindicatorio, vale la pena resaltar que la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio así como las reivindicaciones dependientes se encuentran debidamente soportadas en la descripción inicialmente presentada por cuanto están dirigidas a una estructura de proteína inespecífica que permite la unión a una, dos o tres proteínas diana. Como se describe en la presente solicitud (ver, por ejemplo, los párrafos [0005], [0063] y [0384] de la descripción), la presente solicitud proporciona una estructura novedosa para proteínas de unión triespecíficas o trivalentes con tres sitios de unión que se unen a uno, dos o tres dianas antigénicas. La reivindicación 1 describe claramente la configuración particular de los dominios de unión al antígeno que permite esta estructura, que retiene la unión al antígeno en un formato triespecífico y / o trivalente al tiempo que proporciona una estructura que se fabrica y produce fácilmente. La reivindicación 1 se ha modificado además para enfatizar estas características esenciales, es decir, la naturaleza triespecífica o trivalente de las proteínas de unión, y cómo se empareja cada uno de los dominios variables para generar uno de los sitios de unión al antígeno.

Además, como ha señalado el examinador, la presente solicitud describe y ejemplifica la producción de 21 proteínas de unión diferentes que reconocen una variedad de dianas antigénicas. Basándose en esta estructura y las descripciones adjuntas, un experto en la técnica reconocería inmediatamente que en este formato se podrían utilizar varias secuencias de dominios de unión a antígenos específicos que se unen a dianas de antígeno de interés. Por lo tanto, es claro que la materia recitada en el nuevo pliego reivindicatorio es clara y se encuentra debidamente soportada en la descripción inicialmente presentada.

- Con respecto a la reivindicación 10 y las referencias a SEQ ID NO: 178 como un CDR-L2 en las partes b, d, f, h y j, vale la pena resaltar que las secuencias de CDR se enumeran correctamente en el nuevo pliego reivindicatorio.
- La reivindicación 31 ha sido modificada (anteriormente, la reivindicación 32) para que dependa de la reivindicación 1. Por lo tanto, dicha reivindicación ahora incluye las características esenciales y es lo suficientemente clara y concisa para una persona versada en la materia y además, las referencias relacionadas con la identidad de secuencia han sido eliminadas. Por lo tanto, la objeción formulada a esta reivindicación se debe tener por superada.
- Con respecto a que las reivindicaciones 35 y 36 no son claras porque no definen la célula huésped como una línea celular, se pone de presente que dichas

reivindicaciones se han modificado para recitar las líneas celulares según lo solicitado por el examinador.

- Con respecto a la objeción formulada a las reivindicaciones 1, 2, 8 y 32 por las expresiones "al menos" o "uno o más", se aclara que las reivindicaciones 1, 7 (antes reclamación 8) y 31 (antes reclamación 32) han sido redactadas de tal manera que ahora no incluyen dichas expresiones.
- Finalmente, con respecto a que los ejemplos no proporcionan un apoyo adecuado para el alcance completo de las reivindicaciones, por ejemplo, en términos de dianas de antígeno o porcentaje de identidad con las secuencias de referencia, se pone de presente que las expresiones relacionadas con porcentajes han sido eliminadas. Además, con respecto a las dianas de antígenos, como se señaló anteriormente, se reitera que la descripción tal como fue inicialmente presentada proporciona descripciones amplias del formato reivindicado que permite proteínas de unión trispecíficas / trivalentes adaptables para reconocer una variedad de dianas y en consecuencia, una persona versada en la materia reconocería inmediatamente cómo conectar cualquier dominio variable específico en la estructura y, por lo tanto, una persona versada en la materia puede ejecutar la invención a partir de las enseñanzas de la descripción y la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue inicialmente presentada.

Así entonces, este nuevo pliego reivindicatorio es claro y conciso, y cuenta con el soporte respectivo de la descripción y en consecuencia, la objeción formulada por falta de claridad de las reivindicaciones se debe tener por superada.

2. Título

De acuerdo con las sugerencias del Examinador, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera: *"PROTEÍNA DE UNIÓN TRIESPECÍFICA Y/O TRIVALENTE QUE SE UNE A HER2 x (CD28 x CD3)"*.

3. Unidad de invención

De acuerdo con el Examinador, la solicitud carece 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 una proteína de unión trivalente trispecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2014116846 que divulga proteínas de unión multiespecíficas y métodos para usar dichas proteínas para modular el estado de activación de las células inmunes, tal como las células T (por ejemplo, las células T citotóxicas). En efecto, el Examinador ha identificado 10 grupos inventivos distintos.

A este respecto, mi representada desea poner de presente que la materia recitada en el nuevo pliego reivindicatorio comprende un único concepto inventivo. En particular, la materia recitada en el nuevo pliego comparten el concepto inventivo general único del formato de proteína de unión triespecífica / trivalente mencionado en la reivindicación 1, que es inventivo sobre las referencias citadas como se demuestra a continuación. De hecho, la presente solicitud proporciona un formato universal novedoso para proteínas de unión triespecíficas o trivalentes que se pueden fabricar de manera eficaz y que permanece flexible porque el mismo formato es adecuado para varios conjuntos de dianas. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas están unificadas por las características técnicas especiales de la estructura / configuración específica del formato mencionado en la reivindicación 1 y así entonces, es claro que la objeción formulada por falta de unidad de invención se debe tener por superada.

4. **Determinación del Estado de la Técnica**

Se han citado los siguientes documentos:

Item	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2014116846	“Methods and compositions for modulating an immune response”	31 de julio de 2014
D4	US2012251541	“Dual Variable Region Antibody-Like Binding Proteins Having Cross-Over Binding Region Orientation”	4 de octubre de 2012

5. **Nivel Inventivo**

De acuerdo con el Examinador, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas para desarrollar una proteína de unión multiespecífica en formato CODV-Ig del documento D2 y la proteína de unión trivalente triespecífica en formato DVDIg de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo. Asimismo, el Examinador concluye las reivindicaciones dependientes 2 a 9, 10, 13 a 19, 20 a 25, 30, 31, 33 a 37, 48 a 50 así como, la reivindicación independiente 32 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo. A este respecto, respetuosamente se pone de presente que no se comparte la opinión del Examinador por las siguientes razones:

En el momento en que se presentó la presente solicitud de patente, la persona normalmente versada en la materia no habría tenido ninguna motivación para seleccionar específicamente la molécula trivalente DVD-Ig de D1 para combinar con el formato CODV-Ig descrito en D2 y llegar así a obtener las proteínas de unión enumeradas en las reivindicaciones modificadas. A partir de D1, el experto en la materia no tendría una guía específica para sustituir el formato pDVD-Ig TM específico por el formato CODV. D1 divulga una multitud de formatos, cada uno con múltiples configuraciones posibles, por lo que no hay una guía clara para comenzar específicamente con pDVD-Ig TM. D1 señala el problema de los efectos posicionales

sobre la afinidad de unión observados con el formato pDVD-Ig TM, pero propone soluciones alternativas (por ejemplo, intercambiando las posiciones de sus dominios de unión) a este problema y, en particular, no sugiere esta solución específica. Por tanto, el experto en la materia no se habría sentido motivado basándose en D1 para buscar formatos adicionales, y mucho menos un formato CODV específico, para resolver este problema. Finalmente, incluso si el experto en la materia se hubiera sentido motivado para fabricar una molécula de unión inespecífica utilizando un formato de tipo CODV para uno de los brazos de anticuerpos, D1 señala que tales proteínas de unión multiespecíficas pueden conducir a problemas de fabricación, por ejemplo, debido a un apareamiento incorrecto de la cadena.

Es importante resaltar que D1 describe una variedad de formatos de proteínas de unión multiespecíficas con el objetivo de modular la activación de las células inmunitarias, por ejemplo, la activación de las células T. Estos formatos incluyen DVD-Ig TM, scDVD-Ig TM, fDVD-Ig TM, pDVD-Ig TM, mDVD-Ig TM y coDVD-Ig TM, cada uno de los cuales incluye diferentes configuraciones específicas. De estos formatos descritos, el examinador ha señalado específicamente la configuración de pDVD-Ig TM que se muestra en las Figuras 9-11, aunque se contemplan otras configuraciones del formato pDVD-Ig TM. (Ver, por ejemplo, D2 en las páginas 15-16). Sin embargo, D1 enseña que algunas moléculas de DVD-Ig pueden ser problemáticas porque el dominio de unión al antígeno interno puede mostrar una afinidad reducida por su antígeno afín en virtud de su posición en la molécula, en comparación con el dominio de unión al antígeno externo. Algunas moléculas específicas de pDVD-Ig TM (PLY1, PLY2, PLY3 y PLY4) se ensayan en los Ejemplos 6 y 7. En efecto, mientras que el Ejemplo 6 muestra que algunas "proteínas Tri-específicas mantuvieron afinidad por sus respectivos antígenos afines", el Ejemplo 7 menciona que el dominio de unión a CD3 interno "no funciona tan eficazmente como un correceptor en esta posición".

Para superar este problema, D1 propone cambiar la posición del dominio de unión en la perilla o cadena de huecos (ver Ejemplo 8: "para mejorar la afinidad y funcionalidad de las proteínas de unión a poli-Ig específicas de la unión CD2 o CD137 (4-1BB) los dominios se colocaron en la cadena de botones y los dominios de unión de EGFR / CD3 DVD-Ig se colocaron en la cadena de agujeros "). Las proteínas multiespecíficas con la solución propuesta (PLY11 y PLY12) se describen como satisfactorias (véanse los Ejemplos 10 y 11). De tal manera que, D1 ya propone una solución al problema de la pérdida de afinidad funcional del dominio interno de unión al antígeno en la molécula pDVD-Ig TM y el examinador ha ignorado esta solución enseñada en dicho documento al citado problema de pérdida posicional de afinidad en su análisis de nivel inventivo.

Además, en el momento en que se presentó la presente solicitud, se habían propuesto aún más soluciones al problema de la pérdida de afinidad funcional del dominio de unión al antígeno interno en los formatos de DVD. Por ejemplo, el artículo adjunto de DiGiammarino et al. describe cómo el TNF- α tenía menor afinidad de unión a los dominios de unión anti-TNF- α en la configuración del dominio interno que en el dominio

externo. Sin embargo, DiGiammarino et al. sugieren que este problema puede resolverse diseñando enlaces alternativos entre los dominios de variables duales. (ver resumen DiGiammarino et al.; página 488, columna derecha, primer párrafo; página 491, columna izquierda, segundo párrafo completo; y página 492, columna derecha, primer y segundo párrafos completos). En particular, DiGiammarino et al. generó 11 variantes de DVD con un dominio de unión anti-TNF- α en la posición interna y mostró una correlación entre una mayor longitud del enlazador y una mayor afinidad de unión en la posición interna (ver las Tablas 1 y 3). El artículo adjunto de Jakob et al. también enfatiza que la afinidad de unión del dominio interno en el formato de tipo DVD se puede modular mediante la longitud del enlazador (ver, por ejemplo, Jakob et al. en la página 358, columna de la derecha).

De tal manera que, en el momento en que se presentó la presente solicitud, se propusieron, probaron y demostraron múltiples soluciones a los problemas declarados del formato de DVD divulgados en D1 para mejorar la afinidad de unión del dominio de unión interno. Estas soluciones incluyen cambiar la configuración de los dominios de unión entre las cadenas de anticuerpos y experimentar con el tamaño y la composición de aminoácidos de los conectores entre los dominios variables. Como tal, la persona versada en la materia habría sido consciente de muchas soluciones potenciales a este problema y no habría sido conducida a la solución específica de adoptar un formato de tipo cruzado, como sugirió el examinador.

Por lo tanto, en vista del hecho de que D1 ya propone una solución técnica aparentemente prometedora para la pérdida de afinidad funcional del dominio de unión al antígeno interno en las moléculas pDVD-IgTM, y que aún se conocen y se han demostrado otras soluciones técnicas en la técnica para resolver el problema, la persona versada en la materia no se habría visto inducida a considerar D1 (por ejemplo, su formato biespecífico DVD-IgTM). Incluso asumiendo que la persona experta combinaría D1 y D2, la selección del formato 2 no surgiría de una manera obvia porque la molécula pDVD-IgTM de D2 es una molécula asimétrica. Se sabe que la fabricación de proteínas de unión asimétricas, inespecíficas, a menudo puede ser problemática debido al apareamiento incorrecto de LC / HC (por ejemplo, como se indica en el Ejemplo 5 de D1). Por lo tanto, el experto en la materia puede no haber tenido una expectativa razonable de adaptar con éxito estas configuraciones en una molécula viable.

Por el contrario, la presente solicitud proporciona datos que muestran que las estructuras enumeradas en las reivindicaciones modificadas se pueden usar en una proteína de unión triespecífica o trivalente, y que se pueden fabricar de manera eficaz moléculas inespecíficas que se unen a diversos antígenos diana (ver, por ejemplo, la lista de proteínas de unión inespecíficas generadas en la Tabla 1 del Ejemplo 2 y la Tabla C del Ejemplo 5 en la presente memoria descriptiva, así como los datos funcionales in vitro e in vivo proporcionados en los Ejemplos 3-5).

Así entonces, a partir de los argumentos técnicos arriba señalados es claro que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 por si solos o combinados no es posible obtener la invención reivindicada en la presente solicitud de patente de manera obvia u evidente y en consecuencia, se debe tener como inventiva la composición objeto de protección en la presente solicitud.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y nueve (39) reivindicaciones
- Recibo por concepto de modificaciones voluntarias
- Artículo DiGiammarino et al.
- Artículo adjunto de Jakob et al.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4972

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0012107 Recibo: 21-58113 Fecha: 24/05/2021	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO CC: 39.779.654 Pago PSE No: 539742 CUS: 999710293
--	---

Patente PCT
PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS Y/O TRIVALENTES

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	\$ 171,500	\$ 171,500
TOTAL					\$ 171,500