

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	NC2019/0005101
	Oficio No.:	3286
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, doy respuesta al **Oficio No. 3286**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

La reivindicación 27 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio, por tanto, se debe dar por superada esta objeción. En este sentido, se da cumplimiento en lo establecido con el artículo 20 de la Decisión 486.

2. REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS

La reivindicaciones 25, 26, 28 y 29 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, por tanto, se debe dar por superada esta objeción. En este sentido, se da cumplimiento con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486.

3. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

3.1 Título de la solicitud

El Examinador afirma que el título de la presente solicitud no se relaciona con el objeto de esta, en este sentido sugiere modificarlo de la siguiente manera:

“ANTICUERPO BIESPECÍFICO HETERODIMÉRICO QUE COMPRENDE UN PRIMER DOMINIO FUNCIONAL DE UNIÓN ESPECÍFICO PARA EL ANTÍGENO PD-1 Y UN SEGUNDO DOMINIO FUNCIONAL DE UNIÓN ESPECÍFICO PARA EL ANTÍGENO HER2”

Con respecto a lo que ha mencionado el examinador en cuanto al título de la solicitud, se debe tener en cuenta que el mismo se ha modificado de acuerdo con lo sugerido en el oficio de la referencia. En este orden de ideas, se debe dar por superada esta objeción.

3.2 Modificaciones al capítulo reivindicatorio

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 20 reivindicaciones, en el que se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se ha modificado la reivindicación 1 incluyendo la materia reclamada en las antiguas reivindicaciones 2,3, 4 y 7.
- Las reivindicaciones 5 a 10 corresponden a las nuevas reivindicaciones 2 a 6 y reclaman la materia previamente reivindicada.
- La reivindicación 11 corresponde a la nueva reivindicación 7 y se ha incluido la característica técnica esencial de las primera y segunda cadena Fc “se unen covalentemente”, esta modificación cuenta con pleno sustento en la memoria descriptiva a partir de la página 18.
- Las reivindicaciones 12 a 24 corresponden a las nuevas reivindicaciones 8 a 20 y reclaman la materia previamente reivindicada.
- Las reivindicaciones 25 a 29 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

4.1. Al haber modificado la reivindicación independiente 1 en donde se incluyó la materia reclamada en las reivindicaciones 3, 4 y 7 correspondiente a las sustituciones de aminoácidos y los dominios de unión al antígeno PD-1 y HER2, ahora se encuentra caracterizadas por sus características técnicas esenciales y por tanto se solicita amablemente que se dé por superada la objeción correspondiente.

4.2. Con respecto a las afirmaciones hechas por el señor Examinador, relacionadas con la supuesta falta de claridad de las reivindicaciones 17 y 18 (nuevas reivindicaciones 13 y 14), se aclara a ese Despacho que las reivindicaciones mencionadas han sido modificadas con el fin de caracterizarlas en términos de la línea celular correspondiente, se solicita amablemente se de por superada esta objeción.

4.3. En relación con la objeción hecha sobre las reivindicaciones 1 y 23 respecto de las expresiones “uno o más” y “o más” es importe aclarar que la persona medianamente versada en la materia podría entender perfectamente que el significado de los términos “o más” y “uno o más”, en vista del contexto dado por el capítulo descriptivo y la característica técnica esencial de la invención, de ninguna manera se encuentra sobre el límite superior de la misma, sin embargo, definir o restringir así el límite superior correspondería a una limitación indebida del alcance de la materia reclamada. Además, un experto en la técnica estaría en capacidad de seleccionar de manera adecuada el número de enlaces disulfuro o la concentración para llevar a cabo y desarrollar de manera adecuada la invención reivindicada. En consecuencia, se solicita amablemente que se dé por superada la objeción correspondiente.

5. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN

5.1. Al haber limitado el alcance de la reivindicación independiente 1, incluyendo las sustituciones de aminoácidos y especificando los dominios de unión al antígeno PD-1 y HER2, se ha definido el alcance a una razonable generalización del anticuerpo biespecífico heterodimérico objeto de la presente solicitud. Así mismo, la GUÍA PARA EXAMEN DE

SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de la Superintendencia de Industria y comercio, establece lo siguiente:

“La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta:

*- Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia**, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.”*

5.2. En conexión con lo anterior, contrario con las afirmaciones del Señor Examinador, la persona medianamente versada en la materia estará en capacidad de desarrollar la invención con un solo ejemplo, así mismo, no se requiere la presentación de todos y cada uno de los ejemplos a todas y cada una de las posibles realizaciones de la invención que se reclama en la presente solicitud ya que no es condición necesaria para demostrar suficiencia. En consecuencia, se solicita amablemente que se dé por superada la objeción correspondiente.

6. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado “*Multispecific immunomodulatory antigenbinding constructs*” (WO/2016/115274), identificado de ahora en adelante como D1 y el documento titulado “*Bispecific antibody with two single-domain antigen-binding fragments*” (WO/2015/095412), identificado de ahora en adelante como D2.

7. ARGUMENTOS A FAVOR D EL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

7.2. El Examinador dentro de su análisis ha determinado los documentos D1 y D2 como el estado del arte más cercano al anticuerpo biespecífico heterodimérico estructural de anticuerpo natural anti-pd-1/anti-her2 de la presente invención. Así mismo, afirma que, a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos citados, la persona medianamente versada en la materia derivaría de manera obvia el objeto de la presente solicitud.

7.3. Sin embargo, en virtud de las modificaciones hechas sobre la reivindicación independiente 1 en donde se incluyeron las sustituciones de aminoácidos y se especificaron los dominios de unión al antígeno PD-1 y HER2, el estado del arte citado no sugiere ni motiva a la persona medianamente versada en la materia a derivar de manera obvia el objeto de la presenta solicitud tal y como se reclama actualmente por los argumentos que se exponen a continuación.

7.4. El documento D1 revela construcciones de unión a antígeno inmunomoduladoras (MIAC) multiespecíficas que se dirigen a PD-1 (basadas en pembrolizumab) y Her2 (basadas en trastuzumab) (Tabla B y Tabla E). Como es evidente, el documento D1 en ninguna de sus líneas revela las mutaciones Fc exactas en los dominios CH3.

7.5. Como se observa a continuación en la Tabla B. del documentot D1, se prepararon construcciones de anticuerpos monoespecíficas, biespecíficas e inespecíficos ejemplares basadas en trastuzumab.

Table B: Exemplary bispecific proteins

Protein	Specificity	HC plasmid	LC plasmid	N-terminal Fab domain	Constant domain	C-terminal scFv
PID-7	Her2/PD-1	DID-27 (SEQ ID NO: 17)	DID-16 (SEQ ID NO: 14)	Pembrolizumab	Human IgG1	Trastuzumab
PID-92	Her2/CD137	DID-26 (SEQ ID NO: 16)	DID-309 (SEQ ID NO: 12)	Urelumab	Human IgG1	Trastuzumab
PID-128	Her2/CD3	DID-366 (SEQ ID NO: 15)	DID-8 (SEQ ID NO: 10)	Blinatumomab_CD3	Aglycosylated human IgG1 (N297A mutation)	Trastuzumab

7.6. Por su parte en la Tabla E. se evidencia la medida de las afinidades medidas, datos que muestran que cada uno de los cuatro MIAC ensayados se unen a más de una diana y que por lo tanto pueden unirse simultáneamente a cada una de ellas. Estos datos también revelan que las afinidades de unión de MIAC oscilan entre 0,12 y 1,66 nM en condiciones de unión simultáneas.

Table E. Binding affinities

PIDs	Targeted antigen	Affinity (nM)		
		PD1	Her2	CD137
PID2	PD1	0.52	NB	NB
PID3	Her2	NB	0.88	NB
PID90	CD137	NB	NB	0.7
PID7	Her2/PD1	0.12	1.34	NB
PID92	A-Her2/ α -CD137	NB	1.12	0.23
PID128	Her2/CD3	NB	4.2	5.5
PID130	Her2/CD3/PD1	0.37	1.66	9.6
NB: no binding detected				

7.7. En conexión con lo anterior, es evidente que las enseñanzas del documento D1 no revela ni sugiere **las mutaciones Fc exactas en los dominios CH3**.

7.8. El documento D2, da a conocer un anticuerpo biespecífico dirigido a CD28 y HER2 que comprende mutaciones de aminoácidos tales como T366W / L, Y407A / T, D399R y K409R, con el fin de mejorar el emparejamiento de heterodímeros. Sin embargo, como es evidente, en ninguna de sus enseñanzas da a conocer la combinación exacta de mutaciones Fc en los dominios CH3 tal y como se reclama actualmente en el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud.

7.9. Por lo tanto, el estado del arte citado por el Examinador y contrario a su afirmación, los documentos D1 ni D2 enseñan o sugieren todas y cada una de las cinco sustituciones sobre las cadenas Fc de aminoácidos específicos como las que se detallan en la nueva reivindicación 1.

7.10. Si las evidentes diferencias con el estado del arte mencionadas previamente no son suficiente para demostrar la altura inventiva del objeto de la presente solicitud, el anticuerpo biespecífico heterodimérico de la presente invención comprende la combinación delimitada de cinco sustituciones de aminoácidos específicas que comprenden las mutaciones numeradas de a) a h) que concluyen en una mayor afinidad de dimerización. Este efecto técnico inesperado no oji es sugerido por ninguna de las anterioridades y tampoco se derivaría de manera obvia a partir de las enseñanzas del estado del arte.

7.11. Así mismo, con las modificaciones hechas sobre las nueva reivindicación 1 de la presente invención confirma que el anticuerpo biespecífico heterodimérico comprende la combinación específica de cinco sustituciones de aminoácidos en posiciones específicas que demuestran la unión a los dos tipos de moléculas diana, PD-1 y HER- 2 sin cadena pesada y cadena ligera no coincidentes.

7.12. De acuerdo con expuesto anteriormente, aun si la persona normalmente versada en la materia combinara las enseñanzas de los documentos D1 y D2, le sería imposible llegar de manera obvia a la materia de la nueva reivindicación 1. Así como tampoco seleccionaría los documentos citados como base para derivar de manera obvia el anticuerpo biespecífico heterodimérico reclamado.

7.13. Por lo tanto, se solicita amablemente reconocer que la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 20 cumplen con el requisito de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D1, D2 y su combinación.

7.14. Teniendo en cuenta todo lo anterior, se debe reconocer que D1 y D2 de forma individual o en combinación no logran anticipar de manera obvia las características técnicas esenciales ni muchísimo menos su correspondiente efecto técnico inesperado para solucionar el problema

técnico abordado por la presente solicitud de patente, de manera que se debe reconocer que las reivindicaciones 1 a 20 son inventivas frente a los documentos citados.

8. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

9. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones;
- Pago por concepto de modificación del capítulo reivindicatorio.

10. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.J.