

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 "ANTICUERPO ANTI-LAG3, MÉTODO DE PRODUCCIÓN Y RECUPERACIÓN DE ESTE Y COMPOSICIÓN FARMACÁUTICA QUE LO CONTIENE".-Clase C07K 16/28.-Expediente número NC2019/0009365.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 9 de julio del 2021.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **10598** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, el título, la unidad de invención, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

En primer lugar, la examinadora asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En relación con esta objeción, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud como se muestra a continuación:

"ANTICUERPO ANTI-LAG3, MÉTODO DE PRODUCCIÓN Y RECUPERACIÓN DE ESTE Y COMPOSICIÓN FARMACÁUTICA QUE LO CONTIENE"

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción a este respecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

Me permito indicar que es deseo del solicitante presentar una **modificación al capítulo reivindicatorio**, con el fin de superar las objeciones planteadas por la Examinadora en el Concepto Técnico. Dicha modificación se explica a continuación:

- **Reivindicación 1:** Se eliminó el literal B) de la reivindicación. Asimismo, en el literal A), se agregó el numeral (i) antes del RHV-V1 y se reemplazó "e" por "y" para enlazar los numerales (ii) y (iii).
- **Reivindicación 2:** se modificó su dependencia, de manera que ahora es una reivindicación independiente. Por otra parte, se eliminó el literal (ii) de la reivindicación.
- **Reivindicación 8:** se aclaró en el preámbulo de la reivindicación que el método reclamado corresponde a un método *in vitro*.
- Se agregó ":" después de n° a lo largo del capítulo reivindicatorio.
- El término "célula huésped" se reemplazó con "línea celular" a lo largo del capítulo reivindicatorio.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 3 y 4** actualmente presentadas. En este sentido, la numeración y dependencia de las reivindicaciones se ajustó acordeamente.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a un anticuerpo anti-LAG3, composición farmacéutica que lo comprende y sus métodos de producción y recuperación, que son objeto de la presente solicitud 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.

4.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio

Ahora, y con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio estudiado, la examinadora realiza las siguientes observaciones:

- *"La reivindicación 1 no es clara porque menciona : (...). El literal A (a) menciona los numerales (ii) y (iii) pero no el (i), así mismo, al final del numeral (ii) dice "e" cuando debería ser una "y"'"*

Respecto a esta objeción, me permito dirigir la atención de la examinadora al numeral anterior, en donde se indica que la reivindicación 1 se ha modificado de acuerdo con sus sugerencias, de manera que ahora el literal (A) también incluye el numeral (i) y al final del numeral (ii) dice "y". Por lo tanto, amablemente solicito retirar esta objeción.

- *"Se sugiere incluir dos puntos (:) después de n° en el nombre de cada secuencia mencionada en la reivindicación 2"*

A este respecto, respetuosamente me permito señalar que, de acuerdo con la sugerencia hecha por la examinadora, se ha incluido los dos punto después de n° de cada secuencia a lo largo del capítulo. Debido a ello, solicito amablemente se de por superada esta objeción.

- *"La reivindicación 3 no es clara ni tiene sustento porque menciona: (...). El anticuerpo reclamado hace referencia a cualquier anticuerpo que se una al mismo epítipo del anticuerpo que comprende las SEC ID n°: 7 (VH) y la SEC ID n°: 8 (VL), pero en el capítulo descriptivo no se menciona ningún anticuerpo con dichas características y tampoco se conoce el epítipo al cual se une; por otra parte, los literales ii) al iv) hacen referencia a resultados a alcanzar, los cuales no definen el alcance de la materia reclamada."*

En relación con esta objeción, me permito indicar que la reivindicación 3 ya no hace parte del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, amablemente solicito que se retire esta objeción.

- *"La reivindicación 7 no es clara porue menciona: "Célula huésped que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 6."; siendo que es una línea celular la que comprende el ácido nucleico."*
- *"La reivindicación 8 no es clara porque menciona: "Método para producir un anticuerpo que comprende cultivar la célula huésped según la reivindicación 7 de manera que se produce el anticuerpo."; siendo que es un método in vitro. Se sugiere caracterizar el método al que hace referencia la reivindicación, como un método in vitro."*

A este respecto, me permito señalar que a lo largo del capítulo reivindicatorio se reemplazó el término "célula huésped" por "línea celular". Asimismo, por favor note que se indicó en el preámbulo de la reivindicación 8 (ahora reivindicación 6) que se reclama un método in vitro. En este sentido, amablemente solicito dar por superadas estas objeciones.

Teniendo en cuenta los argumentos y modificaciones 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, el capítulo reivindicatorio modificado 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

5. UNIDAD DE INVENCION

Por otra parte, la examinadora señala que *"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 la capacidad de unirse a la proteína LAG3 humana y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2010019570 (Párr. [0013]), WO2014008218 (Párr. [0010]) y WO2015138920 (Párrs. [0013] y [0014])."*

Adicionalmente, la examinadora indica que la presente invención presenta 2 grupos inventivos diferentes.

En este sentido, la examinadora sugiere *"presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones."*

En relación con estas observaciones acerca de la unidad de invención de la presente solicitud, me permito dirigir la atención a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde se eliminó el literal B) de la reivindicación 1. En este sentido el alcance del capítulo reivindicatorio se ha limitado al primer grupo inventivo identificado por la examinadora, comprendiendo así un único grupo inventivo.

De esta manera, me permito reiterar que a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, la materia reclamada presenta un único conjunto de características, y, por lo tanto, constituye un único concepto inventivo debidamente soportado por la descripción. En este sentido, me permito manifestar que la presente solicitud cumple con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión Andina 486/2000.

6. NOVEDAD

La examinadora objeta la novedad de la solicitud a la luz de las enseñanzas del documento **D1** *"Human antibodies that bind lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), and uses thereof"* (WO 20210/019570).

En la opinión de la examinadora, el documento D1 divulga un anticuerpo con todas las características esenciales de los anticuerpos reclamados en la reivindicación 3. En

consecuencia, concluye que dicha reivindicación carecería de novedad respecto a los documentos citados.

En relación con lo afirmado por la examinadora, me permito señalar que la reivindicación 3 objetada ya no hace parte del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, me permito afirmar que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio que se presenta junto a este memorial es completamente nueva a la luz de las enseñanzas del documento D1, cumpliendo así con el requisito de novedad contemplado en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

7. NIVEL INVENTIVO

La Examinadora considera que las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 10 carecerían de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Human antibodies that bind lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), and uses thereof*" (WO 2010/019570) y **D2** "*Synthetic antibody phage libraries*" (US 7985840).

En primer lugar, la examinadora afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que este documento divulga un anticuerpo monoclonal aislado que se une específicamente a LAG3 humano y de mono (por ejemplo, de Cynomolgus y/o de mono Rhesus), pero no a LAG3 de ratón, el cual se puede utilizar para detectar la proteína LAG3 o para estimular respuestas de las células T específicas de antígeno en un sujeto diagnosticado con tumores o infecciones virales; este documento también divulga dentro de las propiedades funcionales del anticuerpo, la unión de alta afinidad a LAG3, la capacidad de inhibir la unión de LAG3 a moléculas de clase II de histocompatibilidad mayor (MHC) y la capacidad de producir interleucina-2 (IL-2) en respuesta de células T específica de antígeno, por otra parte, el anticuerpo en mención compete de forma cruzada con otros anticuerpos anti-LAG3 por la unión a LAG3 humano.

Así, la examinadora afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo anti-LAG3 divulgado en D1 consiste en las SEQ ID NO. que comprenden a las regiones hipervariables de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo. En este sentido, indica que el efecto técnico asociado a dicha diferencia se mejorar la afinidad al antígeno.

De este modo, en opinión de la Examinadora, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención consiste en ¿Cómo modificar el el anticuerpo anti-LAG3 conocido en D1 con el fin de mejorar la afinidad al antígeno?

Sin embargo, la exdaminadora considera que los métodos para mejorar la afinidad de un anticuerpo conocido ya están divulgados en D2, que se refiere a generar bibliotecas

muy diversas de alta calidad mediante la sustitución sistemática y selectiva de un número mínimo de posiciones de aminoácidos y con pocos residuos de aminoácidos

En consecuencia, la examinadora afirma que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los métodos del documento D2 en la obtención del anticuerpo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Adicional a esto, también señala que las reivindicaciones dependientes 2 y 4 a 10 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En relación a lo afirmado por la examinadora, me permito señalar que los documentos referenciados no sugieren solos ni en combinación la invención reclamada en la presente solicitud, por lo que no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

7.1. En relación con el anticuerpo aquí reclamado y la combinación de los documentos D1 y D2

Primeramente, me permito señalar que el anticuerpo divulgado en D1 y aquel que esta solicitud busca proteger son altamente distintas, a pesar de unirse al mismo receptor. En este sentido, me permito resaltar que una persona normalmente versada en la técnica conoce y entiende que las regiones determinantes de la complementariedad o regiones hipervariables forman el sitio de unión del anticuerpo que permite la interacción con su receptor. Por lo tanto, dicha región es la que proporciona la solución al problema propuesto en esta solicitud y, siguiendo esta línea, es la que define el anticuerpo que se busca proteger. Por su parte, dicha región hipervariable está definida en términos de su secuencia de aminoácidos, es decir el tipo y posición de aminoácido en toda la cadena.

A este respecto, me permito señalar que, al comparar las secuencias determinadas para las RHV del anticuerpo reclamado en la actual reivindicación 1 con las definidas para el anticuerpo de D1 (e indicadas por la examinadora en la Tabla 1 del Oficio N° 10598), es evidente que las secuencias del anticuerpo aquí reclamado y el divulgado en D1 son altamente distintas entre sí, con una diferencia entre las secuencias de aproximadamente 60%. En este sentido, es evidente que estos anticuerpos son objetos altamente separados entre sí.

Ahora bien, con el fin de cerrar la gran diferencia indicada anteriormente entre el objeto de esta solicitud y el anticuerpo divulgado en D1, la examinadora cita el documento D2 que se refiere a métodos para mejorar la afinidad de un anticuerpo conocido. En este sentido, concluye que una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los métodos de D2 en la obtención del anticuerpo de D1 para llegar al objeto de la reivindicación 1. Sin embargo, respetuosamente me permito señalar que la conclusión a la que llega la examinadora es errónea.

Así, por favor note que el documento D2 divulga un método para generar bibliotecas muy diversas mediante la sustitución sistemática y selectiva de un número mínimo de posiciones de aminoácidos y con pocos residuos de aminoácidos. En este sentido, una persona normalmente versada en la técnica que parta del anticuerpo divulgado en D1 y utilice el método comprendido en D2 obtendrá como resultado múltiples anticuerpos con una gran variedad en su secuencia de aminoácidos, dentro de los cuales probablemente puede no encontrarse el anticuerpo que la actual reivindicación 1 busca proteger teniendo en cuenta la alta diferencia entre las secuencias de este anticuerpo y el divulgado en D1.

Incluso si sí se obtuviese un anticuerpo con la misma región hipervariable que aquella que esta solicitud busca proteger en la biblioteca producida por el método de D2, no hay ninguna enseñanza en los documentos citados por la examinadora que lleven a la persona versada en la técnica a elegir esta secuencia particular de una biblioteca que comprende múltiples posibles anticuerpos.

Teniendo todo lo anteriormente mencionado, me permito afirmar que una persona versada en la técnica no podría obtener de manera evidente el anticuerpo reclamado en esta solicitud partiendo del anticuerpo de D1 y empleando el método de D2, como lo había concluido la examinadora. Por lo tanto, esta invención NO es obvia a partir de las enseñanzas de dichos documentos y, en este sentido, goza de nivel inventivo.

7.2. En relación con el efecto técnico de esta invención

Adicional a esto, me permito resaltar que el anticuerpo que esta solicitud busca proteger presenta múltiples efectos técnicos sorprendentes frente al estado de la técnica:

Primeramente, por favor note que el anticuerpo que la reivindicación 1 ahora reclama (nombrado como aLAG3(0411) a lo largo de la solicitud) presenta una mayor potencia de neutralización del LAG3, que permite restaurar la respuesta suprimida de células T *in vitro*. Para determinar esto, se realizó un ensayo estándar bio/informador de bloqueo de LAG3, y se comparó con los resultados obtenidos para otros anticuerpos anti-LAG3 relevantes en el estado de la técnica. Dentro de estos, se encuentra el anticuerpo 25F7 divulgado en D1, el cual es denotado en la presente solicitud como MDX25F7. Así, me permito traer a colación los resultados de dicho ensayo, los cuales se encuentran reportados en la página 104 de la descripción:

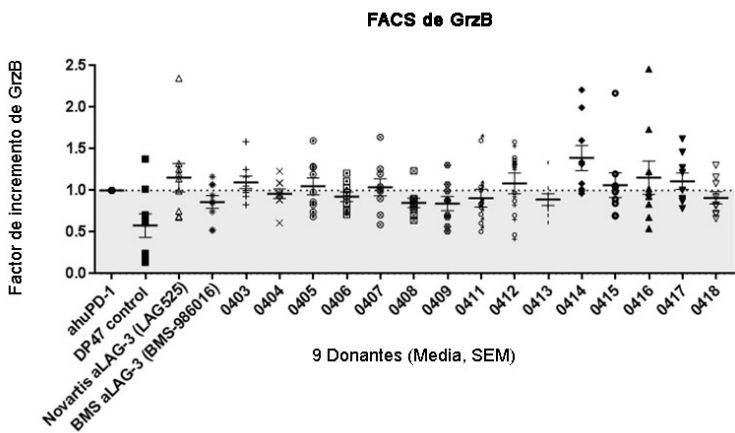
Anti-LAG3	EC50 [nM] en Jurkat LAG3 + SED + Raji		
	1° ensayo	2° ensayo	3° ensay
Referencia MDX25F7	7.8/5.9	8.6	n.t.
Referencia BMS-986016	n.t.	9.6	n.t.
Referencia BAP050 (LAG525) humanizado	n.t.	22.6	n.t.

Lag3 IgG-Fc	n.t.	Sin efecto	n.t.
aLAG3(0411)	1.1	1.0	n.t.
aLAG3(0414)	1.1	1.0	1.8
aLAG3(0416)	3.1	2.5	3.5
aLAG3(0417)	1.0	n.t.	n.t.

n.t moléculas no sometidas a ensayo en el presente experimento

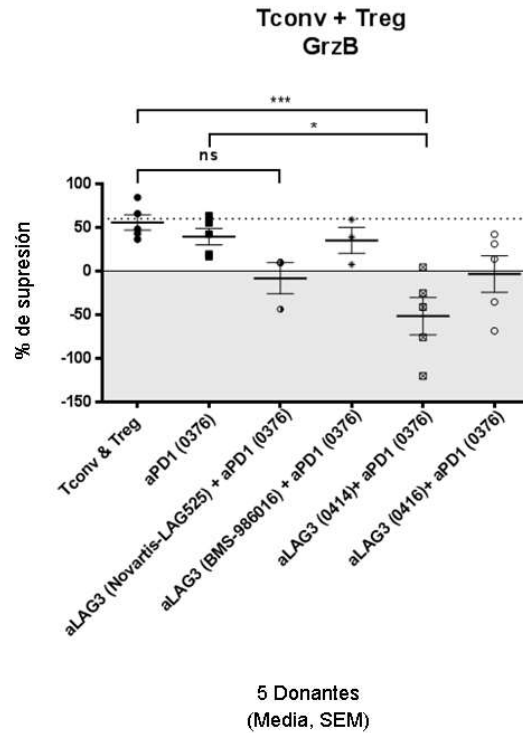
A partir de la anterior tabla es evidente que el anticuerpo que esta solicitud busca proteger (aLAG3(0414)) presenta significativamente una mayor potencia para neutralizar el LAG3 que el anticuerpo más potente de D1 (MDX25F7), lo cual es un efecto técnico que no está sugerido por D1 o por D2 y, por lo tanto, corresponde a un efecto sorprendente e inesperado.

Asimismo, me permito dirigir la atención de la examinadora a la figura 1A de esta solicitud:



A través de esta figura se muestran los resultados de un ensayo diseñado para evaluar el efecto del bloqueo de PD-1 y LAG-3 sobre la liberación de granzima B citotóxica para realizar el cribado de anticuerpos anti-LAG3 en combinación con anti-PD1 en un contexto alogénico. A partir de esta es posible observar que el anticuerpo ALAG3(0414) muestra una liberación mejorada de Granzima B citotóxica.

Finalmente, me permito también dirigir la atención de la examinadora a la figura 3A de esta solicitud:



En esta figura se muestran los resultados del ensayo que busca evaluar el efecto del bloqueo de PD-1 y LAG-3 sobre la supresión por Treg. Como se puede observar allí, la combinación con aLAG3(0414) tiene el mayor efecto para revertir la supresión de Treg cuando se combina con un anticuerpo PD1, lo que implica que muestra una mejor susceptibilidad tumoral.

Todo lo mencionado anteriormente corresponde a efectos técnicos relevantes de esta invención que muestran un claro avance frente a anticuerpos ya revelados en el estado de la técnica, lo cual corresponde a una evidencia del nivel inventivo que el anticuerpo aquí reclamado presenta.

7.3. Conclusión

A partir de todos los argumentos mencionados anteriormente, es evidente que los documentos citados por la examinadora no sugieren ni enseñan todas las características técnicas esenciales del anticuerpo que esta solicitud busca proteger, ni los efectos técnicos que este presenta. Por lo tanto, una persona versada en la materia no encontraría motivación alguna para combinar los documentos citados por la examinadora para llegar a la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

8. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar, me permito reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar un anticuerpo anti-LAG3, composición farmacéutica que lo comprende y sus métodos de producción y recuperación, que está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el anticuerpo objeto de la solicitud en estudio, cumple con los requisitos de unidad de invención, novedad y nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud

Por lo tanto, amablemente me permito solicitar que se reconozca el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad y se proceda a conceder para el mismo la protección solicitada.

9. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que la señora examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **10598**, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **111 y 112** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **8 reivindicaciones**.

11. Adicional a esto, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

12. 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: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**