

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-STEAP-1 Y MOLÉCULA DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECIFICA ANTI-STEAP-1 Y ANTI-CD3_ε**"-Clase **C07K 16/30**.-Expediente de presentación No. **NC2019/0010164**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 15 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° **11125** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, el título 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-STEAP-1 Y MOLÉCULA DE UNIÓN A ANTÍGENO
BIESPECIFICA ANTI-STEAP-1 Y ANTI-CD3_ε"**

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** que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por la Examinadora en el Concepto Técnico. Dicha modificación se explica a continuación:

- Se eliminó la expresión “*al menos aproximadamente*” de las **reivindicaciones 2 y 8**.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 31 a 37** actualmente presentadas.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **30 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a un anticuerpo que se une a STEAP-1 y una molécula de unión a antígeno biespecífica que se puede unir simultáneamente a STEAP-1 Y CD3_ε, 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:

- *“Las reivindicaciones 2 y 8 no son claras porque mencionan la frase “al menos aproximadamente”, la cual es imprecisa y, por lo tanto, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituir la frase “al menos aproximadamente” por un término preciso según lo divulgado en el capítulo descriptivo.”*

Respecto a esta objeción, me permito indicar que la expresión señalada por la examinadora ya no hace parte del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, amablemente solicito retirar esta objeción.

- *“El literal b) de la reivindicación 7 no es claro porque menciona: “un segundo resto de unión a antígeno que se une específicamente a un segundo antígeno.”. La reivindicación independiente debe mencionar las características técnicas esenciales del anticuerpo como las SEQ ID NO. de la cadena variable ligera y la cadena variable*

pesada y/o de las CDRs de ambas cadenas, con las que la molécula de unión a antígeno se une al segundo antígeno, así mismo, debe mencionar la característica funcional, es decir, el nombre del segundo antígeno.”

Con respecto a esta objeción, amablemente me permito manifestar mi desacuerdo con lo indicado por la examinadora. Dicha reivindicación en su literal (a) proporciona características técnicas tales como el nombre del antígeno al que este se une y las secuencias específicas que lo caracterizan. Por lo tanto, ya se proporciona información suficiente que permite a una persona medianamente versada en la técnica distinguir el alcance de la invención allí reclamada y, en este sentido, esta molécula de unión a antígeno biespecífica está clara y debidamente definida. Debido a ello, solicito amablemente se de por superada esta objeción.

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. NIVEL INVENTIVO

La examinadora considera que las reivindicaciones 1 a 10 carecerían de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Methods of using anti-STEAP 1 antiodies and immunoconjugates*" (US20170043034), **D2** "*Antibodies and immunoconjugates and uses thereof*" (WO2008052187) y **D3** "*Bispecific antibodies that bind to CD38 and CD3*" (WO2015149077).

En primer lugar, la examinadora afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 7, dado que este documento divulga un anticuerpo que se une al antígeno epitelial de seis dominios transmembrana de la próstata-1 (STEAP-1) el cual se usa para la detección de la molécula STEAP-1 en muestras biológicas, de tal forma que se puedan seleccionar pacientes para el tratamiento de cáncer STEAP-1 positivo, tales como, cáncer de próstata sin tratamiento previo con inhibidor de receptor de andrógenos positivo para STEAP-1 y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, o, para determinar la respuesta de la enfermedad al tratamiento. También señala que dicho documento divulga que el tratamiento con el anticuerpo anti-STEAP-1 contra el cáncer de próstata sin tratamiento previo con ezalutamida y el cáncer de próstata sin inhibidor del receptor de andrógenos, es viable y, por ende, se considera una opción para contrarrestar este tipo de enfermedad.

Adicional a esto, la examinadora indica que las SEQ ID NO: 2 – 4 que corresponden a las regiones hipervariables de la cadena variable ligera del anticuerpo anti-STEAP-1 que divulga D1 presentan un porcentaje de identidad del 100% respecto a las SEQ ID NO: 7 – 9 de la solicitud, y que las SEQ ID NO: 1, 2, 4-6 que corresponden a las regiones hipervariables de la cadena pesada de la solicitud presentan una identidad entre el 86,67% y el 100% respecto a las SEQ ID NO: 5-7 del anticuerpo de D1.

Así, la examinadora afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicaciones 1 y 7 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las SEQ ID NO. de las regiones hipervariables de la cadena variable pesada y, para la reivindicación 7, en que el anticuerpo comprende un segundo resto de unión a antígeno que se une específicamente a un segundo antígeno. Sin embargo, indica que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

De este modo, en opinión de la Examinadora, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención consiste en ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener anticuerpo anti- STEAP- 1 alternativo? para la reivindicación 1, o ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener una molécula de unión a antígeno biespecífica alternativa? para la reivindicación 7.

Sin embargo, la examinadora considera que el incluir sustituciones conservativas en las regiones hipervariables de la cadena variable pesada para obtener un anticuerpo anti-STEAP- 1, ya está divulgado en el documento D2 y que el incluir una unión a antígeno específica a CD3, ya está divulgado en el documento D3.

En consecuencia, la examinadora afirma que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir sustituciones conservativas en las regiones hipervariables de la cadena variable pesada del documento D2 en el anticuerpo anti-STEAP- 1 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Asimismo, indica que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una región que se une específicamente al antígeno CD3 del documento D3 en el anticuerpo anti- STEAP- 1 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por ello, las considera obvias.

Adicional a esto, también señala que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 y 8 a 10 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En relación con 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.

Así, primeramente me permito señalar que el objeto de la invención que esta solicitud busca proteger son anticuerpos que se unen a STEAP-1, que incluyen moléculas de unión a antígeno biespecíficas, como se reclama en la reivindicación 7.

En este sentido, la examinadora considera que el documento D1 se considera como el estado más relevante de la técnica ya que también divulga anticuerpos que se unen a STEAP-1. Como la examinadora reconoce, los anticuerpos de la presente invención difieren de aquellos divulgados en D1 por las secuencias de los CDR. En particular, los anticuerpos aquí reclamados presentan modificaciones específicas en las secuencias del HCDR3, en donde se sustituyó los ácidos aspárticos presentes en las posiciones 100a y 100b por ácido glutámico, como se indica en la página 117 de la descripción.

Sin embargo, la examinadora afirma que no hay ningún efecto asociado a dichas diferencias. A este respecto, respetuosamente me permito manifestar mi desacuerdo en relación con dicho señalamiento. En este sentido, por favor note que dichas mutaciones específicas permiten que el anticuerpo reclamado presente una mayor estabilidad. Esto se demuestra en el ejemplo 2 de esta solicitud, que evalúa la degradación de las proteínas, a través de la formación de succinimida, después de que se hayan incubado en condiciones de estrés (pH de 6.0 y 7.4). Los resultados de este ensayo se ilustran en la Tabla 1 de la descripción, presente en la página 117 y que se muestra a continuación:

Muestra	Péptido triptico con mutaciones indicadas*	4 semanas en His/NaCl pH 6.0 a 40°C		4 semanas en PBS pH 7.4 at 37°C		His/NaCl pH 6.0 control	
		iso-asp [%]	succini-mida [%]	iso-asp [%]	succini-mida [%]	iso-asp [%]	succini-mida [%]
Molé-cula A	ERNYDYDDYY YAMDYWGQG TLVTVSSASTK	1.4	12.7	sin detectar	5.3	sin detectar	4.2
Molé-cula B	ERNYDY <u>E</u> DYY YAMDYWGQG TLVTVSSASTK	5.3	5.0	2.7	0.9	2.8	1.1
Molé-cula C	ERNYDYD <u>E</u> YY YAMDYWGQG TLVTVSSASTK	1.2	6.2	0.8	1.3	0.04	1.5
Molé-cula D	ERNYDY <u>EE</u> YY YAMDYWGQG TLVTVSSASTK	sin detectar	3.0	sin detectar	sin detectar	sin detectar	sin detectar

*Posiciones mutadas en negrilla y subrayadas

En esta, la molécula A correspondería a la SEQ ID NO: 7 del D1, y las moléculas B, C y D corresponderían a las SEQ ID NO: 4, 5 y 6 de esta solicitud. A partir de esta tabla es posible denotar que, al introducir dichas mutaciones, el nivel de succinimida producido después de haber estado en situaciones de estrés disminuye considerablemente. Dichos

resultados son predictivos de la estabilidad que las moléculas de esta solicitud presentaran *in vivo* y en almacenamiento, la cual no se observa para la molécula divulgada en D1.

Adicionalmente, me permito resaltar que estas mutaciones introducidas no presentan ningún efecto negativo en la funcionalidad de los anticuerpos, evidenciado en la Tabla 4 del ejemplo 3 de esta solicitud (página 120). Allí se puede observar que las Moléculas B a C mantienen una potencia de unión relativa similar o mayor a la Molécula A después de 28 días a 40 °C y pH 6.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, el problema que esta solicitud busca solucionar se puede formular así: ¿Cómo proporcionar anticuerpos que se unen a STEAP-1 que presenten una estabilidad mejorada?

El documento D1, ni ninguno de los demás documentos citados por la examinadora, proporciona alguna enseñanza o sugerencia que lleve a la persona versada en la técnica a obtener la solución dispuesta en esta solicitud. En este sentido, dicha persona tendría que emplear nivel inventivo para decidir realizar las mutaciones específicas hechas a la molécula A para obtener una estabilidad mejorada.

En conclusión, 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, ya que estos no sugieren solos ni en combinación todas las características técnicas esenciales de la invención ni el efecto técnico sorprendente que este presenta.

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 a D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar anticuerpos que se unen a STEAP-1, 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 los anticuerpos objeto de la solicitud en estudio, cumplen con el requisito de 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.

7. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **11125**, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **126 a 129** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **30 reivindicaciones**.

9. Adicional a esto, me permito informar que los pagos correspondientes a (i) las modificaciones realizadas y (ii) las reivindicaciones adicionales 11 a 30 se efectuaron en la plataforma SIPI el día de hoy.

10. 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@lloedacamacho.com**