

P-2019/36321

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0008675**

Solicitud de patente a nombre de **REGENERON PHARMACEUTICALS INC.**

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 REGENERON PHARMACEUTICALS INC., domiciliada en Nueva York, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **12222** notificado electrónicamente el 3 de agosto de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente solicité prórroga el 20 de octubre de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

Indica el examinador que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. En vista de lo anterior, el solicitante desea modificar el título así:

*“ANTICUERPOS ANTI-LAG3 RADIOMARCADOS PARA INMUNOLocalización
POR TOMOGRAFÍA DE POSITRONES”*

Al respecto me permito indicar que este nuevo título se relaciona de manera directa y clara con el objeto reclamado. Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción en este sentido se dé por superada.

2. 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 a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de catorce (14) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 28 de mayo de 2020. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** Se eliminaron las reivindicaciones 8 a 10, 14 a 16, 18 y 19.
- 2.2.** Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones en vista de los cambios antes mencionados.
- 2.3.** Las antiguas reivindicaciones 1 y 13 (nuevas reivindicaciones 1 y 10), fueron modificadas de modo que ahora definen las secuencias de los 6 CDRs características del anticuerpo mAb1 divulgado en la descripción.
- 2.4.** Se modificó la redacción de las antiguas reivindicaciones 11 y 17 (nuevas reivindicaciones 8 y 11) con el fin de mejorar su claridad.
- 2.5.** La antigua reivindicación 12 (nueva reivindicación 9), se modificó de modo que ahora se refiere específicamente a un método *ex vivo* de obtención de imágenes. Esta modificación está soportada por el contenido de la solicitud tal como fue originalmente presentada, por ejemplo, en el ejemplo 6 y la tabla 10.
- 2.6.** La dependencia y redacción de las antiguas reivindicaciones 21 y 22, (nuevas reivindicaciones 13 y 14) fue modificada de modo que ahora definen características particulares del método *ex vivo* de obtención de imágenes de la nueva reivindicación 9.

Al respecto, me permito señalar que dichas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se realizan con el fin de definir

la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. 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 la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente.

4. Excepciones a la patentabilidad

El examinador rechaza la antigua reivindicación 12 por considerar que haría referencia a un método de diagnóstico in vivo, es decir, a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

Al respecto, me permito manifestar que la nueva reivindicación 9, basada en la antigua reivindicación 12, se refiere a un método *ex vivo* para la obtención de imágenes y no hace referencia a la administración del conjugado de la invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, la materia reclamada en la nueva reivindicación 9 es susceptible de patentabilidad y supera las objeciones del examinador.

5. Reivindicaciones relativas a un uso

Asimismo, el examinador señala que las antiguas reivindicaciones 21 y 22 no serían patentables de acuerdo con lo establecido en el Art. 14 de la Decisión 486.

Frente a dicho señalamiento, amablemente me permito indicar que las nuevas reivindicaciones 13 y 14 se dirigen a modalidades particulares de un método *ex vivo* de

obtención de imágenes, por lo tanto, se dirigen a materia susceptible de patentabilidad y superan las objeciones planteadas por el examinador.

6. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 6.1** El examinador indica que las antiguas reivindicaciones 1, 9, 13 y 17 no son claras porque el preámbulo se refiere a regiones determinantes de complementariedad, pero las secuencias señaladas corresponden a regiones variables de cadena pesada y ligera.

Con respecto a dicha objeción, me permito señalar que las reivindicaciones 1 y 10 (basada en las antiguas reivindicaciones 1 y 13) definen de manera clara las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad CDRs características de los anticuerpos de la invención. Por su parte, la antigua reivindicación 9 fue eliminada del capítulo reivindicatorio, y el preámbulo de la nueva reivindicación 11 (basada en la reivindicación 17) se refiere a las regiones variables de las cadenas ligera y pesada siguiendo la amable sugerencia del examinador.

De esta manera, las nuevas reivindicaciones 1, 10 y 11 definen de manera clara la materia reclamada y superan la objeción planteada por el examinador.

- 6.2** El examinador considera que la antigua reivindicación 3 no es clara debido a la expresión *"en donde al menos uno de z es 1"*.

En este sentido, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador en relación con la claridad de la reivindicación 3.

La reivindicación 3 está dirigida a conjugados que pueden comprender múltiples grupos (A), cada uno de los cuales incluye su propio subíndice **z**, es decir, la reivindicación no contempla una única región **z**.

Asimismo, me permito señalar que la expresión "*al menos*" es completamente clara en el contexto de la reivindicación, y, tal como lo comprendería la persona normalmente versada en la materia, permite establecer la obligatoriedad de la presencia del emisor de positrones en el conjugado de la invención sin recurrir a limitaciones innecesarias y desfavorables para el solicitante.

6.3 El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 8, 14 y 19 no son claras porque incluyen las expresiones "*una o más*", "*alrededor de*" o "*menor o igual*", las cuales son imprecisas y no permiten definir adecuadamente el alcance de la materia reclamada.

Al respecto, por favor tenga en cuenta que, si bien el solicitante no comparte la posición del examinador, ha decidido eliminar las reivindicaciones objetadas del pliego reivindicatorio con el fin de facilitar el trámite de la solicitud.

6.4 El examinador sostiene que las antiguas reivindicaciones 9, 11, 15, 17, 19 y 20 restan concisión al capítulo reivindicatorio, ya que reclaman la misma materia en diferentes reivindicaciones.

Frente a esta objeción, me permito señalar que, aun cuando el alcance de las reivindicaciones objetadas es distinto, el solicitante ha decidido no incluir las reivindicaciones 9, 15 y 19 en el pliego adjunto a este memorial, por lo que la objeción a este respecto ha quedado superada.

6.5 El examinador señala que la antigua reivindicación 18 presenta errores de redacción.

Al respecto me permito manifestar que la reivindicación 18 fue eliminada del pliego.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

7. Descripción

El examinador menciona que la descripción no divulga la materia reclamada de forma suficientemente completa para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla.

Al respecto me permito resaltar la drástica limitación realizada en cuanto al alcance de la presente solicitud, la cual ahora se refiere a conjugados que comprenden anticuerpos caracterizados por las secuencias del anticuerpo mAb1 divulgado en la descripción. De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

Por lo tanto, amablemente solicito que se dé por superada la objeción al respecto.

8. Nivel inventivo

8.1 Nivel Inventivo

De otro lado, el examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 8, 13 a 14, 16, 19 y 20 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 (WO2010019570, "*Human antibodies that bind lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), and uses thereof*") en combinación con el documento D2 (Vosjan, M. J., Nature protocols, "*Conjugation and radiolabeling of monoclonal antibodies with zirconium-89 for PET imaging using the bifunctional chelate p-isothiocyanatobenzyl-desferrioxamine*").

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen 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. Por el contrario, 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.

Análisis realizado por el examinador

El examinador señala que D1 es el documento más cercano a la reivindicación 1 ya que describe un inmunoconjugado que comprende, un isótopo radioactivo y un anticuerpo monoclonal humano o un fragmento de unión al antígeno de este.

El examinador reconoce que existe una diferencia estructural entre la estructura del anticuerpo anti-LAG-3 de D1 y el anticuerpo que hace parte del conjugado la invención. No obstante, considera que no existe un efecto técnico asociado debido a que la descripción no proporciona información técnica para el alcance total de la antigua reivindicación 1. En vista de lo anterior, el examinador señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención se relaciona con proporcionar un inmunoconjugado alternativo al divulgado en D1.

Sin embargo, el examinador señala que D2 ya divulga inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo monoclonal (mAb) modificado con NCS-Bz-Df y una etiqueta de (⁸⁹Zr), por lo que concluye que la materia definida en la antigua reivindicación 1 sería obvia.

En vista de lo anterior, me permito señalar que las características de conjugados de anticuerpos radiomarcados que se definen en el capítulo reivindicatorio adjunto a este memorial no podrían haber sido anticipadas por las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solos o en combinación, tal como se mostrará a continuación.

Características de la materia reclamada

El capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial se refiere a conjugados de un anticuerpo que se unen al gen-3 de activación de linfocitos (LAG3), el cual comprende:

- Una HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 420;
- Una HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 422;
- Una HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 424;
- Una LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 428;
- Una LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 430, y
- Una LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 432

En donde dichas secuencias corresponden a las secuencias de los CDRs del anticuerpo mAb1, para el cual se presenta evidencia técnica detallada en la descripción de la solicitud.

Adicionalmente, me permito resaltar que las secuencias características de dicho anticuerpo, que se encuentran incluidas en las nuevas reivindicaciones 1 y 10, se encontraban definidas en las antiguas reivindicaciones 10 y 17, las cuales fueron reconocidas como inventivas por el examinador.

La materia reclamada es inventiva sobre D1 y D2

Ahora bien, si bien el documento D1 se refiere a anticuerpos monoclonales anti-LAG3 y menciona la posibilidad de obtener inmunoconjugados con isótopos radioactivos, los anticuerpos de este documento presentan diferencias estructurales importantes con la presente invención. Dichas diferencias no pueden ser suplidas por el documento D2, el cual se refiere a protocolos de radioetiquetado para anticuerpos monoclonales, pero no se relaciona con anticuerpos que comprendan las secuencias definidas en las nuevas reivindicaciones 1 y 10.

En vista de lo anterior, es claro que ninguno de los documentos citados por el examinador divulga o siquiera sugiere las características estructurales de los conjugados de anticuerpos de acuerdo con lo reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que estos son inventivos a la luz del estado de la técnica más cercano.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

4. Conclusión

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

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La materia reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio es susceptible de patentabilidad;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera

suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y

- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita reconocer la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la presente invención y, por lo tanto, conceder el privilegio de patente.

En caso de que el señor examinador considere que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que el solicitante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*.

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por catorce (14) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de anticuerpo radiomarcado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al gen-3 de activación de linfocitos (LAG3) y un emisor de positrones, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende:

una combinación de tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2, and HCDR3) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2, and LCDR3) en donde la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 420; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 422; la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 424; la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 428; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 430, y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 432.

2. El conjugado de la reivindicación 1, que comprende además un resto quelante.

3. El conjugado de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está unido covalentemente a uno o más restos de fórmula **(A)**:



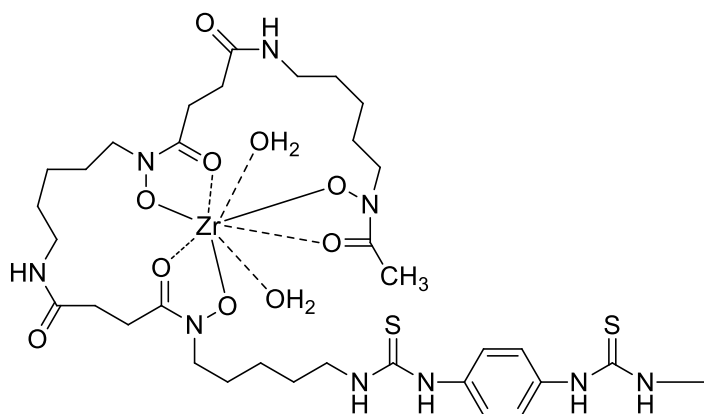
(A)

en donde L es un resto quelante; M es un emisor de positrones; y z, cada vez que aparece, es independientemente 0 o 1; y en donde al menos uno de z es 1.

4. El conjugado de la reivindicación 2, en donde el resto quelante comprende desferrioxamina.

5. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el emisor de positrones es ^{89}Zr .

6. El conjugado de la reivindicación 3, en donde -L-M es

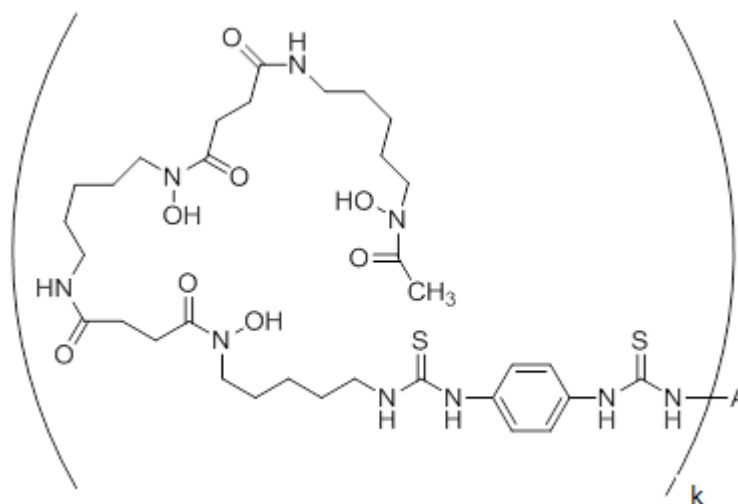


7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo está unido covalentemente a uno, dos, o tres restos de fórmula **(A)**.

8. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de HCVR como se expone en la SEQ ID NO: 418; una LCVR de SEQ ID NO: 426.

9. Un método *ex vivo* de obtención de imágenes de un tejido que expresa LAG3 que comprende visualizar la expresión de LAG3 mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) en un tejido que ha sido expuesto al conjugado de anticuerpo radiomarcado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Un compuesto de Fórmula (III):



en donde:

- (i) A es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une LAG3 que comprende una combinación de tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2, y HCDR3) y tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2, y LCDR3) en donde el HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 420; el HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 422; el HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 424; el LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 428; el LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 430, y el LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 432; y
- (ii) k es 1-30.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de

P-2019/36321
Reivindicaciones para respuesta a Oficio 12222
Diciembre 10 de 2021

HCVR establecida en la SEQ ID N°: 418; y una secuencia de aminoácidos de LCVR establecida en la SEQ ID NO: 426.

12. El compuesto de las reivindicaciones 10 u 11, en donde k es 1 o 2.
13. El método de la reivindicación 9 para identificar el agotamiento de células T en un tejido.
14. El método de la reivindicación 13, en donde el tejido es canceroso, exhibe una infección viral, exhibe una infección bacteriana, exhibe una infección fúngica, o exhibe una infección parasitaria



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0008675
Recibo: 21-124102
Fecha: 10/12/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 614154
CUS: 1240322875

Patente PCT
ANTICUERPOS ANTI-LAG3 RADIOMARCADOS PARA LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES MEDIANTE
INMUNO-PET

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	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680