

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2019/0013669**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ANTICUERPOS ANTI-GARP-TGF-B”**

Solicitantes: **ARGENX BVBA; UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN**

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. 16609** notificado en octubre 26 de 2021, 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 12 reivindicaciones y se pone de presente lo siguiente:

- Las reivindicaciones 31 a 36 objetadas por referirse a excepciones de patentabilidad, han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio y en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.
- El examinador objetó la reivindicación 37 por referirse a un uso. A este respecto, se pone de presente que dicha reivindicación ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 3-8, 16-21, 30 y 38, también han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, lo que hace que las objeciones del examinador con respecto a estas reivindicaciones sean irrelevantes.

La base de las reivindicaciones modificadas se establece en la tabla siguiente:

Nueva reivindicación	Sustento en la solicitud PCT presentada originalmente (PCT/EP2018/062251)
1	Reivindicaciones 1 y 2, página 26, línea 1
2	Reivindicación 9
3	Reivindicación 10
4	Reivindicación 11
5	Reivindicación 12
6	Reivindicación 13
7	Reivindicaciones 14 y 15
8	Reivindicaciones 22 y 24; página 40 líneas 19 a 30
9	Reivindicaciones 23 y 25; página 40 líneas 19 a 30
10	Reivindicación 27; página 40 líneas 19 a 30
11	Reivindicación 28
12	Reivindicación 29

- Las reivindicaciones 8 y 9 (reivindicaciones anteriores 22-26) se han modificado para hacer referencia a "*Uno o más polinucleótidos aislados*", que codifican tanto los dominios variables de la cadena pesada como liviana, o las cadenas liviana y pesada completas de los anticuerpos reivindicados. Así entonces, esto cubre la posibilidad de que las secuencias de las cadenas pesada y liviana estén codificadas en polinucleótidos separados. Asimismo, se realiza una modificación similar a la reivindicación 10 sobre vectores (reivindicación anterior 27).
- La reivindicación 1 ha sido modificada para incorporar el objeto de la reivindicación anterior 2. La reivindicación 1 modificada especifica las seis secuencias de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) del anticuerpo reivindicado. Por tanto, la reivindicación 1 define el anticuerpo reivindicado claramente en términos de sus características estructurales.
- La nueva reivindicación 7 se basa en las reivindicaciones anteriores 14 y 15, pero ahora especifica las secuencias completas de las cadenas pesada y liviana del anticuerpo reivindicado. De manera similar, la nueva reivindicación 9 se basa en las reivindicaciones anteriores 23 y 25, pero ahora especifica que uno o más polinucleótidos codifican las cadenas pesada y liviana completas del anticuerpo reivindicado. Por tanto, las reivindicaciones 7 y 9 definen el anticuerpo claramente en términos de sus características estructurales.

Por lo tanto, las reivindicaciones son claras y definen el anticuerpo por referencia a las seis secuencias de CDR, según lo solicitado por el examinador. La descripción también es clara, ya que se ha eliminado la reivindicación 38 anterior relativa a un kit.

Teniendo en cuenta las anteriores modificaciones y aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Nivel inventivo

El Examinador concluye que la materia de invención reivindicada en la presente solicitud de patente carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento WO2015/015003 (D1). Sin embargo, se pone de presente que no se comparte la afirmación del Señor Examinador por las siguientes razones:

La reivindicación 1 modificada ahora requiere que el anticuerpo comprenda las seis CDR de ARGX-115. La solicitud proporciona evidencia de que el anticuerpo ARGX-115 muestra una mayor estabilidad, en términos de resistencia a la desamidación, isomerización y oxidación, en comparación con los anticuerpos LHG-10 y LHG-10.6 del estado de la técnica. Además, son las diferencias entre las secuencias CDR2 y CDR3 de cadena pesada del anticuerpo ARGX-115 y los anticuerpos LHG-10 y LHG-10.6 de la técnica anterior las que dan como resultado esta estabilidad mejorada. Por tanto, la reivindicación 1 modificada contiene todas las características esenciales necesarias para permitir que los anticuerpos reivindicados tengan las características inventivas mostradas en la presente solicitud.

En particular, la Figura 2 muestra que se encontró que el anticuerpo LHG-10.6 de la técnica anterior exhibía una tendencia hacia una menor actividad de unión a la diana cuando se almacenaba a 37°C. Esta inestabilidad se atribuyó al menos en parte a la isomerización y desamidación en la posición N95 de la CDR3 de cadena pesada. Por el contrario, los anticuerpos de las presentes reivindicaciones tienen modificaciones específicas en CDR2 de cadena pesada (G55A) y CDR3 de cadena pesada (N95Y) y no sufren desamidación o isomerización y son resistentes a la oxidación. Estas propiedades mejoradas conducen a una estabilidad mejorada medida a 37°C y, sorprendentemente, no afectan la afinidad de unión de los anticuerpos reivindicados por el complejo GARP-TGF-β1.

No todas las sustituciones en la posición N95 de HCDR3 que eliminan el residuo Asn (N) son capaces de mejorar la estabilidad del anticuerpo reteniendo la afinidad de unión por el complejo GARP-TGF-β1. Por ejemplo, se encontró que una variante de anticuerpo que tiene una sustitución de N95V (39B6-AVE) era resistente a la desamidación y la isomerización, pero experimentaba una oxidación significativa tras el almacenamiento durante 28 días a 37°C. También se encontró que la actividad de unión del anticuerpo N95V disminuía significativamente durante un período de almacenamiento de 56 días a 37°C.

Por tanto, son las secuencias particulares de la cadena pesada CDR2 y CDR3 de los anticuerpos reivindicados las que proporcionan a los anticuerpos de la invención las características mejoradas sorprendentes de estabilidad incrementada, mientras se mantiene la afinidad de unión al complejo GARP-TGF- β 1. En otras palabras, el carácter inventivo de los anticuerpos de la invención se encuentra en las secuencias específicas de HCDR2 y HCDR3, y no en otras partes de la secuencia del anticuerpo.

De otro lado, D1 describe los anticuerpos LHG-10 y LHG-10.6 y como se describió anteriormente, los anticuerpos según se reivindica tienen características sorprendentemente mejoradas con respecto a los anticuerpos de D1. No hay ninguna enseñanza o sugerencia en D1 de las modificaciones específicas requeridas para lograr la estabilidad mejorada de los anticuerpos como se reivindica ahora. Además, no hay ninguna expectativa a partir del arte previo de que los cambios reivindicados en HCDR2 y HCDR3 de los anticuerpos LHG-10 y LHG-10.6 darían como resultado un anticuerpo con afinidad de unión mantenida al complejo GARP-TGF- β 1. Por tanto, los anticuerpos reivindicados son inventivos en vista de los anticuerpos de D1.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos técnicos, es claro que la presente invención SI cumple con el requisito de nivel inventivo del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina frente a las enseñanzas de dichos documentos. En consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3. Solicitud europea relacionada No. 18728524.2

Respetuosamente se pone de presente al examinador que las reivindicaciones modificadas ahora corresponden a las reivindicaciones de la solicitud europea relacionada en esta familia, EP 18728524.2. El examinador de la Oficina Europea de Patentes (EPO) reconoció en un informe de examen de fecha 20 de octubre de 2021 que las reivindicaciones actualmente pendientes son admisibles. El examinador de la EPO consideró específicamente la actividad inventiva a la luz del documento WO 2015/015003 (citado como D2 ante la EPO), como se cita en el Oficio No. 16609 pendiente, y consideró que las reivindicaciones son inventivas sobre este documento.

4. Conclusión

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

5. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

Se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad. Se anexa comprobante.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones voluntarias
- Comprobante de pago por concepto de solicitud de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

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

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mgm/P5332



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0013669 Recibo: 21-130350 Fecha: 29/12/2021	CASTELLANOS & CO. S.A.S. NI: 800.174.641 Pago PSE No: 621335 CUS: 1265289959
---	---

Patente PCT
ANTICUERPOS ANTI-GARP-TGF-?

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,151,240	\$ 1,151,240
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 1,320,920