

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0013833

Asunto: Solicitud de patente para: ANTICUERPO ANTI-MUERTE PROGRAMADA-LIGANDO 1 Y SU USO

Solicitante: ORIGINCELL THERAPEUTICS CO., LTD.

Fecha de solicitud: 5 de noviembre de 2020

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **12627**, notificado el 12 de agosto de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, me permito presentar un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 10 reivindicaciones, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

- se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada para especificar que el anticuerpo reclamado es *"capaz de unirse a la proteína PD-L1"* y definir las secuencias de aminoácidos de las 6 CDR del mismo mediante la incorporación de la materia de la reivindicación 2 anteriormente presentada;
- se eliminó el término *"variante"* mencionado en las reivindicaciones 1 a 5 y 10 anteriormente presentadas;
- se eliminaron los términos *"y/o"* y *"opcionalmente"* mencionados en la reivindicación 10 anteriormente presentada, la cual además se dividió en dos nuevas reivindicaciones para mayor claridad (nuevas reivindicaciones 9 y 10); y
- se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Carrera 4 No. 72A - 35 Edificio Siski - Código Postal 110221 - Bogotá, Colombia
Teléfono: +57 60-1 347 3611 - Fax: +57 60-1 211 8650

Cabe destacar que estas modificaciones se ajustan completamente al Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA PRESENTE SOLICITUD

Con respecto al título de la presente solicitud, me permito señalar que el Solicitante está de acuerdo con modificarlo según la sugerencia del Examinador, tal y como se lee a continuación:

“ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 Y ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ANTI-PD-L1/CD137”

Así pues, el nuevo título refleja de manera precisa la materia a la que se refiere la invención y, en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se ve superada.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

En primer lugar, el Examinador menciona que la reivindicación 1 anteriormente presentada “(...) *no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno sin mencionar sus características técnicas funcionales, es decir, indicando que dicha molécula de unión al antígeno se une específicamente a PD-L1*”. Además, el Examinador señala que en la reivindicación 1 anteriormente presentada “(...) *el anticuerpo reclamado es definido únicamente, a partir de las CDRs correspondientes a la región variable de cadena ligera, no obstante, la solicitud no ha explorado un anticuerpo que solo comprenda una región variable con solo tres (3) CDRs y que, además, se una a cualquier antígeno*”.

Respecto a lo anterior, me permito indicar que tal y como se expuso arriba, la reivindicación 1 anteriormente presentada fue modificada para (i) definir que el anticuerpo o la molécula de unión a antígeno se une a la proteína PD-L1 y (ii) especificar las 6 CDR del anticuerpo o las moléculas de unión a antígeno que se reclaman. Por consiguiente, respetuosamente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

De igual manera, me permito señalar que tal y como se expuso arriba, las reivindicaciones 1 a 5 y 10 anteriormente presentadas fueron modificadas para eliminar el término "*variante*", por lo que la objeción relacionada con las expresiones que lo contenían se ve superada.

Por otro lado, en respuesta a la objeción del Examinador sobre que la reivindicación 10 anteriormente presentada no es clara porque *"(...) incluye los términos "y/o" y "opcionalmente", los cuales son no limitativos e impide establecer de manera precisa el alcance de la reivindicación"*, me permito mencionar que tal y como se expuso arriba, la reivindicación 10 anteriormente presentada fue modificada para eliminar dichos términos, resultando esto en la división de la misma en dos nuevas reivindicaciones relativas a una composición farmacéutica. Por lo tanto, respetuosamente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

De esta manera, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE EN LA DESCRIPCIÓN

En el oficio que aquí se contesta, el Examinador señala que la descripción *"(...) no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla"*, ya que *"(...) no presenta evidencia, para cualquier variante estructural de un anticuerpo de unión a PD-L1 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, o para cualquier variante estructural de un anticuerpo biespecífico de unión a PDL1/CD137"*.

Sobre este particular, me permito resaltar que la presente solicitud ha designado los anticuerpos YN-002, YN-003 y las variantes maduradas por afinidad YN035, YN036, YN037, YN038 y YN039. La nueva reivindicación 1 protege las 6 CDR específicas de estos anticuerpos PD-L1. Además, como ya se mencionó, el término "*variante*" fue eliminado del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial. Por lo tanto, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	WO2007005874	<i>"Human monoclonal antibodies to programmed death ligand 1 (PD-L1)"</i>	11 Enero 2007
D2 ²	WO2014055897	<i>"Human monoclonal anti-PD-L1 antibodies and methods of use"</i>	10 Abril 2014

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En el Oficio que aquí se contesta, el Examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 10 anteriormente presentadas carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Sin embargo, amablemente me permito manifestar que las reivindicaciones 1 a 10 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas sobre D1 y D2, al menos por las siguientes razones:

La nueva reivindicación 1 se refiere a un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde se define el objetivo del anticuerpo y se definen además las secuencias de aminoácidos HCDR1-3 y LCDR1-3 del anticuerpo. El anticuerpo reivindicado en la presente solicitud difiere de los anticuerpos en D1 y D2 en al menos la siguiente característica: las secuencias de aminoácidos de HCDR1-3 y LCDR1-3 son diferentes.

En cuanto al nivel inventivo, el Solicitante desea señalar que la invención tal como se define en el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial resuelve el problema de proporcionar anticuerpos que se unen a la proteína PD-L1 con una mayor afinidad, especificidad y/o actividad terapéutica en comparación con los anticuerpos conocidos.

El ejemplo 4 de la descripción muestra la afinidad de unión de los anticuerpos YN-002 y YN-003 a la proteína PD-L1 de cuatro tipos de especies, incluidos humanos, ratones, fascicularis y perros. Los ejemplos 5 a 7 muestran que YN-002 y YN-003 pueden inhibir eficazmente la unión

¹<https://patents.google.com/patent/WO2007005874A2/en>

²<https://patents.google.com/patent/WO2014055897A2/en?q=WO2014055897>

de PD-L1 humana a PD-1 humana, PD-L1 de Macaca fascicularis a PD-1 de Macaca fascicularis, y PD-L1 de ratón a PD-1 de ratón, lo cual demuestra que YN-002 y YN-003 tienen una reactividad cruzada entre diferentes especies.

Como se describe en la descripción, el anticuerpo YN-003 es una versión de la línea germinal del anticuerpo YN-002, el cual se prepara mediante la mutación de un aminoácido en la región FR1 de la región variable de cadena pesada de YN-002 de vuelta a la secuencia de la línea germinal, y la mutación de 1 aminoácido en la región FR2 y 6 aminoácidos en la región FR3 en la región variable de cadena ligera de YN-002 de vuelta a la secuencia de la línea germinal. Los resultados de YN-002 e YN-003 muestran que tanto YN-002 como YN-003 son capaces de unirse específicamente a la proteína PD-L1 con una mayor afinidad.

En cuanto al experimento *in vivo*, el ejemplo 8 de la descripción muestra que el efecto antitumoral de YN-003 es más significativo que el de Atezolizumab. Por lo tanto, es inesperado proporcionar anticuerpos que tengan un efecto inhibitor del crecimiento tumoral más significativo que un anticuerpo conocido, **Atezolizumab, el cual ya se ha demostrado que muestra una gran actividad antitumoral.**

Por su parte, YN-035, YN-036, YN-037, YN-038 y YN-039 se obtuvieron mediante maduración por afinidad basándose en la secuencia de YN-003. **El ejemplo 16 muestra que los cinco anticuerpos madurados por afinidad muestran una afinidad muy superior a los anticuerpos de la técnica anterior Atezolizumab y Avelumab.** Aunque la maduración por afinidad se considera una técnica de laboratorio de rutina, **es impredecible obtener anticuerpos específicos que tengan una mayor afinidad que Atezolizumab y Avelumab.** Además, se ha demostrado que el efecto terapéutico de los anticuerpos YN-003 y YN-035 es mejor que el de Atezolizumab y Avelumab.

Tomados en conjunto, los expertos en la técnica no habrían podido obtener el anticuerpo reclamado por la reivindicación 1 de la presente solicitud con base en D1 y D2, o cualquiera de los métodos comunes de preparación de anticuerpos en la técnica. D1 y D2 no enseñan anticuerpos que tengan las combinaciones de secuencias específicas mencionadas en las reivindicaciones de la presente solicitud, por lo que una persona normalmente versada en la materia no habría encontrado ninguna pista o sugerencia alguna en dichos documentos que lo

hubiera llevado obviamente a un anticuerpo o anticuerpo biespecífico como el desarrollado por el Solicitante. Además, el efecto técnico de los anticuerpos de la reivindicación 1 es impredecible para el experto en la materia. Por lo tanto, la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial involucra nivel inventivo.

Ahora bien, y en vista de que los anticuerpos PD-L1 de la reivindicación 1 implican nivel inventivo, es posible concluir que los anticuerpos biespecíficos reclamados en los que el primer resto de direccionamiento comprende los anticuerpos PD-L1 y el segundo resto de direccionamiento se une a CD137 también tienen nivel inventivo.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 10 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dichos documentos para llegar a los anticuerpos reivindicados, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VII. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito amablemente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VIII. ANEXOS

- 8.1.** Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 10 reivindicaciones.
- 8.2.** Pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908