

P-2020/19104

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0005645**

Solicitud de patente a nombre de **HARPOON THERAPEUTICS, 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 **HARPOON THERAPEUTICS, INC.**, domiciliada en San Francisco, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **11027** notificado electrónicamente el 15 de julio de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicita prórroga de 30 días el 10 de octubre de 2022, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

Indica el examinador que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, se ha modificado el título así: "PROTEÍNA DE UNIÓN TRISPECÍFICA DEL AGENTE DE MADURACIÓN DE CÉLULAS B (BCMA)".

2. Modificaciones a las Reivindicaciones y Claridad

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 con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de once (11) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Las modificaciones realizadas se presentan a continuación:

- 2.1. Las antiguas reivindicaciones fueron reemplazadas por un pliego de 11 reivindicaciones las cuales se refieren a una proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizada por la SEQ ID NO: 520.
- 2.2. Las reivindicaciones dependientes 2-11 son modalidades específicas de la reivindicación 1.
- 2.3. En vista de las modificaciones a las reivindicaciones, las antiguas reivindicaciones 43 y 44, las cuales había sido objetadas por el examinador, se tornan irrelevantes.
- 2.4. La reivindicación 9 pendiente es similar a la reivindicación 3 modificada.
- 2.5. En vista de las modificaciones realizadas, las demás objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico se tornan irrelevantes.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el fin de superar las objeciones del examinador en su concepto técnico. Por lo tanto, es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

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 las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y definido con mayor claridad.

4. Descripción

Indica el examinador que la descripción de la presente solicitud no tiene evidencia técnica concreta y explícita relacionada con una proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) como se encuentra caracterizada.

En dicho respecto, se manifiesta que la materia reclamada ha sido lo suficientemente limitada, de modo que la materia divulgada en el nuevo capítulo reivindicatorio está completamente soportada en la descripción inicialmente presentada.

Adicionalmente, tal como establece la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, empleado por su Despacho para el análisis de las solicitudes (ver página 93):

*"La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta: - **Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción**". (el énfasis es nuestro)*

Teniendo en cuenta lo anterior, debe considerarse que la información contenida en la Descripción se suma a los conocimientos generales de una persona del oficio normalmente versada en la materia. En el presente caso, dicha persona encuentra suficiente información y soporte para la materia reivindicada y por tanto, puede reproducirla y ejecutar la invención sin problema.

Por lo tanto, la Descripción tal como se presentó inicialmente, cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención

Indica el examinador 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 sean comunes a todas las invenciones. Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- Grupo inventivo 1: Proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizada por la SEQ ID NO: 520 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente; Reiv. 19 y 40 - Totalmente).

- Grupo inventivo 2: Proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizada por la SEQ ID NO: 483 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente).
- Grupo inventivo 3: Proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizada por la SEQ ID NO: 484 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente).
- Grupos inventivos 4 a 38: Proteínas triespecíficas de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizadas por las SEQ ID NO: 485 a 519 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente).
- Grupos inventivos 39 a 58: Proteínas triespecíficas de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizadas por las SEQ ID NO: 521 a 540 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente).
- Grupo inventivo 59: Proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizada por la SEQ ID NO: 541 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente; Reiv. 20 - Totalmente).
- Grupos inventivos 60 a 112: Proteínas triespecíficas de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizadas por las SEQ ID NO: 542 a 594 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente).
- Grupo inventivo 113: Proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizada por la SEQ ID NO: 595 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente; Reiv. 21 - Totalmente).
- Grupo inventivo 114: Proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizada por la SEQ ID NO: 596 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente; Reiv. 23 - Totalmente).
- Grupo inventivo 115: Proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) caracterizada por la SEQ ID NO: 597 (Reiv. 1 a 18, 24 a 39, 41 a 44 – Parcialmente; Reiv. 22 - Totalmente).

Como se describió anteriormente, las reivindicaciones han sido modificadas, de tal manera que se restringen al grupo inventivo 1 identificado por el examinador. Es decir,

las reivindicaciones se limitan a un solo agente de unión a BCMA con una secuencia de aminoácidos como se establece en SEQ ID NO: 520.

En vista de ello, es posible determinar que la presente solicitud hace referencia a un único concepto común inventivo, cumpliendo con los requerimientos establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486.

6. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 7, 24, 25, 27 a 38, 41 y 42 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas los documentos US9340621 (D1) y US20160340444 (D2).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una 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. 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.

De acuerdo con lo anterior, la solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en el documento citado por el examinador.**

Considerando las modificaciones realizadas y los argumentos del examinador, se desea llamar la atención en lo siguiente:

El documento D1 describe construcciones biespecíficas anti-BCMA x CD3, útiles para tratar cánceres de células B. La diferencia entre las construcciones de D1 y las de las reivindicaciones modificadas proporcionadas en el presente documento reside en la secuencia principal. El efecto técnico de la nueva secuencia es que la proteína es capaz

de matar células cancerosas (véanse los ejemplos 8-9 y la figura 31 (construcción 02B05), y dirigir las células T de los donantes para que maten las células BCMA+ (ejemplo 11). También dirigen las células T de Cynomolgus a las células BCMA+ (ejemplo 12).

El problema a resolver es proporcionar una proteína adicional eficaz para tratar el cáncer. La solución es la proteína triespecífica proporcionada en las reivindicaciones modificadas con una secuencia completa expuesta en SEQ520 (ver reivindicación 8).

El Examinador señala la divulgación de D2 para la arquitectura TriTac y es de la opinión de que la invención reivindicada se obtiene fácilmente por medio de una simple modificación hecha a las enseñanzas divulgadas en la técnica anterior.

Tal como se ha indicado previamente, la reivindicación 1 divulga una especie específica relacionada con un solo grupo inventivo (es decir, el grupo I). Además, si bien la mezcla y el emparejamiento de los "bloques de construcción" de la proteína triespecífica como tal pueden interpretarse como triviales, lo que el Solicitante no reconoce, es encontrar una combinación específica de características que tenga propiedades interesantes; en ausencia de un indicador en este sentido, puede reconocerse una actividad inventiva de la presente solicitud. Es de resaltar que el Solicitante ha encontrado una combinación específica de la molécula de unión triespecífica que es capaz de matar células cancerosas, dirigir células T de donantes para matar células BCMA+ y también dirigir células T de Cynomolgus a las células BCMA+.

De otra parte, se solicita tener en cuenta que el Examinador no ha proporcionado una justificación o motivación que hubiera motivado a alguien con conocimientos ordinarios en la materia a elegir la combinación específica de las enseñanzas del estado de la técnica citado y tener una expectativa razonable de llegar con éxito a la invención reivindicada. El Examinador tampoco ha identificado ninguna evidencia de una motivación para que un experto en la técnica modifique específicamente las secuencias descritas en la técnica citada para llegar a la molécula triespecífica actualmente reivindicada que es capaz de destruir células cancerosas.

En consecuencia, ninguno de los D1 y D2, cuando se consideran individualmente o en combinación, hacen obvias las reivindicaciones modificadas 1-11

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características

técnicas reclamadas como se describen en la presente invención, **dichas reivindicaciones son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 11, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

7. Conclusión

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

- i) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) La materia que se presenta en el capítulo reivindicatorio esta soportada por la descripción tal como se presentó inicialmente, cumpliendo con los requerimientos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.
- iii) La presente solicitud hace referencia a un único concepto común inventivo, cumpliendo con los requerimientos establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486.
- iv) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a la Tasa de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Reivindicaciones modificadas

- 1.** Una proteína triespecífica de unión al agente de maduración de células B (BCMA) que comprende:

- a. un primer dominio (A) que es un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) que se une específicamente a un CD3 humano;
- b. un segundo dominio (B) que es un anticuerpo de dominio único que se une específicamente a una proteína de albúmina sérica humana; y
- c. un tercer dominio (C) que es un anticuerpo de dominio único que se une específicamente a un BCMA humano que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 468,

donde el tercer dominio comprende regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 y donde la CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 76, la CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 190 y la CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 304.

- 2.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 1, en la que el primer dominio, el segundo dominio y el tercer dominio están humanizados de forma independiente.

- 3.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 1, en la que el tercer dominio comprende la siguiente fórmula:

$$f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$$

donde, r1 es la CDR1; r2 es la CDR2; y r3 es la CDR3; y en donde f1, f2, f3 y f4 son residuos marco seleccionados de modo que dicha proteína sea idéntica en aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 99 % a la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 346 o SEQ ID NO: 598.

- 4.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 3, en la que f1 comprende SEQ ID NO: 461 o 462, f2 comprende SEQ ID NO: 463, f3 comprende SEQ ID NO: 464 o 465, y f4 comprende SEQ ID NO: 466 o 467.

- 5.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 1, en la que el tercer dominio comprende a4 la secuencia amino.
- 6.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 1, en la que dicha proteína tiene un tiempo medio de eliminación de al menos 12 horas, al menos 20 horas, al menos 25 horas, al menos 30 horas, al menos 35 horas, al menos 40 horas, al menos al menos 45 horas, al menos 50 horas o al menos 100 horas, cuando se administra a un sujeto, en el que el sujeto es un ser humano.
- 7.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 2, en la que el tercer dominio se une a un dominio extracelular de BCMA.
- 8.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 1, en la que la proteína triespecífica comprende la secuencia de SEQ ID NO: 520.
- 9.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 1, que comprende además los enlazadores L1 y L2, donde los dominios de la proteína están enlazados en el orden H2N-(A)-L1-(C)-L2-(B)-COOH, H2N- (B)-L1-(A)-L2-(C)-COOH, H2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH, H2N-(C)-L1-(A)- L2-(B)-COOH, H2N-(A)-L1-(B)-L2-(C)-COOH o H2N-(B)-L1-(C)-L2-(A)-COOH.
- 10.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación, en la que los dominios están enlazados en el orden H2N-(C)-L1-(B)-L2-(A)-COOH.
- 11.** La proteína triespecífica de unión a BCMA de la reivindicación 10, en la que los conectores L1 y L2 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo que consiste en (GS)_n (SEQ ID NO: 472), (GGS)_n (SEQ ID NO: 473), (GGGS)_n (SEC ID Nº: 474), (GGSG)_n (SEC ID Nº: 475), (GGSGG)_n (SEC ID Nº: 476), (GGGGS)_n (SEC ID Nº: 477), (GGGGG)_n (SEQ ID NO: 478) y (GGG)_n (SEQ ID NO: 479) donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0005645
Recibo: 22-111899
Fecha: 23/11/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 756673
CUS: 1771740165

Patente PCT
PROTEÍNAS TRISPECIFICAS Y MÉTODOS DE USO

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	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000