

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. **NC2020/0009737**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMPOSICIONES DE EDB QUE SE DIRIGEN A IL-12”**.

Solicitante: **PHILOGEN S.P.A.**

### **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. 651** notificado en enero 20 de 2023, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

#### **1.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 42 reivindicaciones las cuales se encuentran debidamente soportadas en la descripción y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada y las objeciones formuladas se deben tener por superadas así:

- En relación con la supuesta falta de claridad y concisión de las reivindicaciones 9, 11 y 16, se pone de presente que se eliminaron dichas reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio.
- La reivindicación 18 se modificó para definir claramente que el enlazador corresponde a la secuencia de SEQ ID NO: 4.
- La reivindicación 38 se modificó para definir de manera más específica la combinación diferenciándola así de las reivindicaciones 37 y 39.
- En la reivindicación de kit se especifica que el aparato para administrar la proteína de fusión, composición farmacéutica o combinación, es una jeringa precargada o una botella de infusión.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que las objeciones formuladas por falta de claridad de las reivindicaciones se deben tener por superadas y 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**

De acuerdo con el Examinador, la materia objeto de protección en la presente solicitud de patente carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento WO2006119897 (D2). En particular, el Examinador señala que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar el linker en la proteína de fusión divulgada en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

En relación con la supuesta falta de actividad inventiva de la solicitud, respetuosamente hacemos notar que el experimento mostrado en D2 (Fig. 7) no comprende ningún dato comparativo en cuanto al rendimiento de diferentes enlazadores utilizados en condiciones experimentales idénticas; sólo se prueban diferentes periodos de tiempo (4 frente a 24 horas) con una proteína de fusión anticuerpo-fragmento IL-12 que

comprende el enlazador GSADGG. Por el contrario, los resultados mostrados en la Fig. 11 de la presente solicitud, comparando la proteína de fusión con el enlazador SAD tal como se reivindica con la proteína de fusión con el enlazador GSADGG (variante "Antigua") bajo las mismas condiciones experimentales (Ejemplo 2, Fig. 11) demuestra que la variante "SAD" exhibe una tasa de focalización tumoral de alrededor del 4% a las 24 h de administración (Fig. 11, panel inferior), mientras que la variante "GSADGG" ("Antigua") exhibe sólo una tasa de focalización tumoral de alrededor del 2% a las 24 h de administración (Fig. 11, panel superior). Por lo tanto, la proteína de fusión como se reivindica, que comprende el enlazador "SAD", se desempeña significativamente mejor en la orientación tumoral, y por lo tanto no representa sólo una selección arbitraria de un enlazador alternativo y una proteína de fusión, sino que debe considerarse como novedosa e inventiva.

Basándose en el enlazador "SAD" entre la fracción de IL-12 y la fracción del dominio de unión ED-B de la proteína de fusión, además de su efecto técnico superior en relación con el rendimiento de la acumulación en el tumor, se encontraron sorprendentemente otras ventajas en relación con el mayor rendimiento de producción de la proteína de fusión, el mantenimiento de la afinidad de unión y la menor tendencia a la agregación (véanse en particular las páginas 44 a 48 de la solicitud). Ni dicho enlazador ni sus efectos técnicos se describen en el estado de la técnica citado.

Se descubrió sorprendentemente que el enlazador "SAD" mejora en gran medida el rendimiento de producción de IL-12 unido a un péptido o proteína que comprende el dominio de unión a EDB, sin comprometer el comportamiento de unión a EDB en comparación con otros clones probados (página 31, segundo párrafo). Como se muestra en la Fig. 1 A de la solicitud tal como se presentó originalmente, el enlazador peptídico 15-mer que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (enlazador "SAD") muestra con diferencia los mejores rendimientos de producción de todas las variantes (también denominadas "clones" en el presente documento). El rendimiento de 9,0 mg/litro es casi un 100% mejor que la segunda mejor variante, DDS. Al mismo tiempo, se mantiene la afinidad de unión de la proteína de fusión portadora de DDS; en comparación con la variante "antigua" GSADGG, la afinidad de unión incluso aumenta significativamente (página 46, tercer párrafo; Fig. 10, que muestra una KD de 3,8 nM

para la variante "DDS", en comparación con una KD de 6,7 nM para la variante "antigua").

Además, la proteína de fusión que comprende el enlazador SAD mostró una menor tendencia a la agregación (página 47, segundo párrafo de la solicitud tal y como se presentó originalmente). Como se muestra en la Tabla 1 de la página 47 de la solicitud, cuando se realizaron experimentos comparativos, en los que se produjeron dos lotes A y B con dos conjuntos diferentes de parámetros de producción para ambas variantes cada uno, la variante huLL-12L19L19 "SAD" en ambos casos mostró un mejor perfil, como se confirmó mediante la cuantificación de la porción monomérica de las proteínas utilizando la función de integración de picos del software UNICORN, que la variante "Old". "De hecho, la variante huLL-12L19L19 `SAD' mostró una menor tendencia a la agregación en comparación con huLL-12L19L19 `Old', esto considerando tanto el área del pico monomérico como porcentaje del área total bajo la curva por encima de la línea base (valores medios: 54,57% vs 46,69%, respectivamente), o el área del pico monomérico como porcentaje de la suma de todos los picos integrados (valores medios: 58,83% vs 52,74%, respectivamente; página 47 de la solicitud tal y como fue presentada).

Por lo tanto, en conclusión, basándose en que la eficacia técnica de dicha proteína de fusión que comprende el enlazador "SAD" se ha mejorado en relación con una variedad de parámetros, como se ha demostrado, la materia reivindicada debe considerarse no sólo novedosa, sino también inventiva.

Así entonces, es claro que la presente invención es inventiva frente al estado de la técnica citado y respetuosamente se solicita a su Despacho otorgar la presente solicitud de patente, o si se considera que todavía hay razones para seguir objetando esta invención, se solicita expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos en contra de dichas objeciones.

### **3. 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.

#### 4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 42 reivindicaciones
- Comprobante de pago por concepto de modificación a las reivindicaciones
- Comprobante de pago por concepto de examen de patentabilidad adicional

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. N° **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

P5446/mgm



**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT: 800.176.089-2**

**COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI**

**Radicado: NC2020/0009737**  
**Recibo: 23-165902**  
**Fecha: 12/04/2023**

**CASTELLANOS & CO. S.A.S.**  
**NI: 800.174.641**  
**Pago PSE No: 812264**  
**CUS: 2019475317**

Patente PCT  
COMPOSICIONES DE EDB QUE SE DIRIGEN A IL-12

**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     | \$ 196,000   | \$ 196,000   |
| 2     | 50005-01-01 | Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)        | 1     | \$ 1,325,500 | \$ 1,325,500 |
| TOTAL |             |                                                                            |       |              | \$ 1,521,500 |