

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. NC2022/0018440

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ANTICUERPO BIESPECÍFICO QUE COMPRENDE UN PRIMER DOMINIO DE UNIÓN A CD3 Y UN SEGUNDO DOMINIO DE UNIÓN PARA UN ANTÍGENO ASOCIADO A TUMORES (TAA) O UN ANTÍGENO ESPECÍFICO DE TUMORES (TSA)”** (Nuevo Título).

Solicitante: TENEOBIO, INC.

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. 2476** notificado en febrero 20 de 2023, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

Conforme a las sugerencias del Examinador, se modifica el título de la presente solicitud de patente de la siguiente manera: **“ANTICUERPO BIESPECÍFICO QUE COMPRENDE UN PRIMER DOMINIO DE UNIÓN A CD3 Y UN SEGUNDO DOMINIO DE UNIÓN PARA UN ANTÍGENO ASOCIADO A TUMORES (TAA) O UN ANTÍGENO ESPECÍFICO DE TUMORES (TSA)”**.

2. Modificación a las Reivindicaciones

Con respecto a la claridad del pliego reivindicatorio, el Examinador señala lo siguiente:

- La reivindicación 1 no es clara porque no define un anticuerpo biespecífico en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir mencionando el antígeno específico asociado a tumores (TAA) o específico de tumores (TSA) diferente a BCMA que reconoce el segundo resto de unión, y presentando las secuencias de aminoácidos que caracterizan las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la única región variable de cadena pesada (VH) de dicho segundo resto de unión. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y en consecuencia debe comprender todas las características técnicas esenciales del anticuerpo reclamado con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir en la reivindicación independiente las características técnicas esenciales del anticuerpo reivindicado.
- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción, en razón a que reclama un anticuerpo biespecífico en términos de que este comprende un segundo resto de unión que tiene especificidad de unión para un antígeno asociado a tumores (TAA) o un antígeno específico de tumores (TSA), lo cual abarca un sinnúmero de antígenos reconocidos por el segundo resto de unión que no han sido contemplados ni explorados en la presente solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de reconocer y unirse a cualquier TAA o TSA. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los antígenos reconocidos por el segundo resto de unión de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 1 y 29 no son claras porque hacen mención a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, 39 y 46 que caracterizan las CDRs del dominio de unión que tiene especificidad de unión para BCMA que no hace parte del segundo resto de unión que tiene especificidad de unión para un antígeno asociado a tumores (TAA) o un antígeno específico de tumores (TSA) del anticuerpo biespecífico de la invención, las cuales no se encuentran contempladas en la descripción y en el listado de secuencias (Radicado N° NC2022/0011426 del 12 de agosto de 2022), en donde se evidencia únicamente la referencia a 22 secuencias de aminoácidos. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones pertinentes teniendo en cuenta lo soportado en el capítulo descriptivo.

- La reivindicación 29 no es clara porque no define un anticuerpo biespecífico en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir mencionando el antígeno específico asociado a tumores (TAA) o específico de tumores (TSA) diferente a BCMA que reconoce la tercera subunidad polipeptídica de la molécula reclamada, y presentando las secuencias de aminoácidos que caracterizan las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la única región variable de cadena pesada (VH) de dicha tercera subunidad polipeptídica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir el antígeno específico reconocido por la tercera subunidad polipeptídica del anticuerpo biespecífico reclamado.
- La reivindicación 29 no presenta sustento en la descripción, en razón a que reclama un anticuerpo biespecífico en términos de que este comprende una tercera subunidad polipeptídica que comprende una única región variable de cadena pesada, en una configuración única o en tándem, que tiene especificidad de unión para un antígeno asociado a tumores (TAA) o un antígeno específico de tumores (TSA), lo cual abarca un sinnúmero de antígenos reconocidos por el segundo resto de unión que no han sido contemplados ni explorados en la presente solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de reconocer y unirse a cualquier TAA o TSA. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los antígenos reconocidos por el segundo resto de unión de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.

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 35 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada. En particular, se pone de presente que las siguientes modificaciones fueron realizadas:

- En el pliego de reivindicaciones que se acompaña, se modificaron las reivindicaciones 1 y 29 para limitar la especificidad del segundo resto de unión a un antígeno de diferenciación hematopoyética.
- Asimismo, se incorporaron las nuevas reivindicaciones 33-35.

- Las reivindicaciones que se acompañan se encuentran completamente sustentadas en la memoria descriptiva y por lo tanto no amplían el alcance de la divulgación inicial.

De otro lado, mi representada desea poner de presente lo siguiente sobre la claridad, sustento y suficiencia en la divulgación:

El Examinador objeta la anterior reivindicación 1 por carecer supuestamente de claridad, indicando que dicha reivindicación no define al anticuerpo biespecífico en términos de sus características técnicas esenciales. En particular, el Examinador requiere que se defina el segundo resto de unión mediante un antígeno específico y las CDRs relevantes. Además, el Examinador objeta la reivindicación 1 por carecer supuestamente de sustento, indicando que la misma abarca un *“sinnúmero de posibles antígenos reconocidos por el segundo resto de unión que no han sido contemplados ni explorados en la presente solicitud y resultan especulativos”*. El Examinador también sostiene que lo reivindicado carece supuestamente de suficiencia en la divulgación porque únicamente se han ejemplificado *“siete anticuerpos biespecíficos α CD3_fam2:aBCMA que comprenden cada uno un brazo anti-CD3 particular y un brazo anti-BCMA común”*. El Solicitante respetuosamente disiente.

En primer lugar, sin estar de acuerdo con la objeción, las reivindicaciones 1 y 29 se modificaron para mencionar que el segundo resto de unión tiene especificada por un antígeno de diferenciación hematopoyética.

El Solicitante sostiene que las características esenciales de la invención ya se encuentran mencionadas en la reivindicación 1 y por lo tanto no son necesarias limitaciones adicionales. En este sentido, la Guía de Examen de Solicitudes de Patente sobre Anticuerpos (de aquí en adelante, “la Guía”) emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio en 2022 establecen en el punto 8 de la página 34 lo siguiente:

“Cuando en la reivindicación independiente se reclame el anticuerpo caracterizándolo mediante una sola región variable, la región variable de cadena pesada o la región variable de cadena ligera, se debe identificar el objeto de la solicitud para determinar si es permisible o no dicha caracterización.”

Es decir que la Guía permite una caracterización parcial de un anticuerpo. Para ilustrar este punto, la Guía ofrece el siguiente ejemplo:

Ejemplo 1:

Reivindicación 1: un anticuerpo que se une a VEGF-A y CD3 y comprende un dominio de unión a VEGF-A con una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 10 y una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 11.

El objeto corresponde a anticuerpos biespecíficos que se unen a VEGF-A y a CD3 humano útiles para el tratamiento de leucemia. La descripción señala que el dominio de unión a CD3 es conocido y menciona que sus secuencias pueden encontrarse en otras patentes allí citadas.

La caracterización del anticuerpo únicamente por las regiones variables de cadena ligera y pesada del dominio de unión a VEGF-A es permisible. Por lo tanto, no es necesario objetar la reivindicación por art.30 solicitando la caracterización estructural del dominio de unión a CD3.

(El resaltado es propio).

En el caso que nos ocupa, los anticuerpos reivindicados son útiles para matar células tumorales en respuesta al reclutamiento de linfocitos T, presentando al mismo tiempo bajos niveles de liberación concomitante de citoquinas. Una persona normalmente versada en la materia sería fácilmente capaz de poner en práctica la invención reivindicada utilizando secuencias conocidas para el segundo resto de unión que tiene especificidad para un antígeno de diferenciación hematopoyética, los cuales se describen como conocidos en el párrafo [00105] de la PCT.

Por lo tanto, tal como lo establece la Guía, no es necesario en este caso particular limitar el segundo resto de unión a secuencias de CDRs específicas.

Las características esenciales de la invención reivindicada se encuentran mencionadas en la reivindicación 1 y tienen sustento y suficiencia en la divulgación.

Los argumentos anteriores también se aplican perfectamente a las nuevas reivindicaciones 29 y 33-35, las cuales están todas relacionadas con el mismo concepto inventivo y comparten las secuencias del primer resto de unión.

Así entonces, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

3. Descripción

El Examinador señala lo siguiente:

- Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 6 - Radicado N° NC2022/0011426 del 12 de agosto de 2022), no presenta evidencia técnica concreta y explícita de un anticuerpo multiespecífico que comprende un primer resto de unión que tiene especificidad de unión a CD3, caracterizado por un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de CDR1 que comprende GFTFDDYA o GFTFHNYA, una secuencia de CDR2 que comprende ISWNSGSI y una secuencia de CDR3 que comprende AKDSRGYGDYRLGGAY o AKDSRGYGDYSLGGAY; y un dominio variable de cadena liviana que comprende una secuencia de CDR1 que comprende QSVSSN, una secuencia de CDR2 que comprende GAS y una secuencia de CDR3 que comprende QQYNNWPWT y un segundo resto de unión con especificidad por “cualquier” antígeno asociado a tumores (TAA) o por “cualquier” antígeno específico de tumores (TSA). En este punto, se le aclara al solicitante que el capítulo descriptivo (Ejemplos 5 y 6) únicamente evidencia la generación de siete anticuerpos biespecíficos α CD3_fam2:aBCMA que comprenden cada uno un brazo antiCD3 particular y un brazo anti-BCMA común (Región variable monocaténaria de cadena pesada), los cuales se evaluaron para determinar su capacidad de destruir células tumorales U266 BCMA+ a través del redireccionamiento de linfocitos T primarios activados.

A este respecto, es claro que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada teniendo en cuenta los argumentos presentados en el numeral 3.

4. Listado de secuencias

Con respecto al listado de secuencias, el Examinador señala lo siguiente:

- Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25. En este sentido, el capítulo reivindicatorio modificado hace mención a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, 39 y 46 que caracterizan las CDRs de la única región variable de cadena pesada (VH) de la tercera subunidad polipeptídica, las cuales no se encuentran contempladas en el listado de secuencias

(Radicado N° NC2022/0011426 del 12 de agosto de 2022) presentado inicialmente, en donde se evidencia únicamente la referencia a 22 secuencias de aminoácidos. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones pertinentes teniendo en cuenta los soportado en el capítulo descriptivo.

A este respecto, se pone de presente que se adjunta al presente memorial un listado de secuencias modificados y un juego de figuras modificadas que son equivalentes a las presentadas en la solicitud parental. Tanto el listado de secuencias modificado como las figuras modificadas se encuentran completamente sustentados en la divulgación original y por lo tanto no amplían la materia inicialmente revelada.

5. Novedad

De acuerdo con el Examinador, el nivel inventivo de la materia de invención recitada en las reivindicaciones 1 a 32 de la presente solicitud de patente se ve afectada por las enseñanzas de los documentos WO2016079177 (D1) y WO2016079081 (D2). Mi representada, respetuosamente desea poner de presente que no comparte las afirmaciones del Señor Examinador por las siguientes razones:

Aunque D1 enseña un anticuerpo anti-CD3, D1 no enseña específicamente el anticuerpo anti-CD3δ ϵ de las presentes reivindicaciones y los efectos del mismo. En particular, los anticuerpos actualmente reivindicados muestran un efecto inesperado de liberación reducida de citoquinas al tiempo que proporcionan actividad antitumoral en respuesta al reclutamiento de linfocitos T, como se muestra, por ejemplo, en las Figuras 3 y 4. Como reconoce el Examinador, D1 y D2 no enseñan las secuencias de CDR específicas de las presentes reivindicaciones. Además, D1 no busca limitar la liberación de citoquinas ni sugiere una correlación entre el sitio de unión específico de CD3 y la liberación de citoquinas. Más bien, D1 no dice nada sobre el efecto técnico de la destrucción de células tumorales en respuesta al reclutamiento de linfocitos T con niveles bajos de liberación concomitante de citoquinas. Por lo tanto, D1 falla claramente en enseñar o sugerir el anticuerpo actualmente reivindicado que es específico para la unión de la subunidad delta/épsilon y proporciona los nuevos efectos discutidos anteriormente. D2 no subsana las deficiencias de D1.

En consecuencia, los anticuerpos reivindicados de ninguna manera pudieron haber resultado obvios para una persona del oficio normalmente versada en la materia, ni pudieron haber derivado de manera evidente del estado de la técnica a la fecha de prioridad.

En vista de lo anterior, las reivindicaciones modificadas cumplen con el requisito de nivel inventivo establecido en el Artículo 18 de la decisión 486 de la CAN.

6. 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.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 35 reivindicaciones
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones, solicitud de examen de patentabilidad adicional y 2 reivindicaciones adicionales a las 33 reivindicaciones iniciales.

Señor Director,



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

P5824/mgm



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0018440
Recibo: 23-174731
Fecha: 12/05/2023

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 823603
CUS: 2077148712

Patente PCT
ANTICUERPO BIESPECÍFICO QUE COMPRENDE UN PRIMER DOMINIO DE UNIÓN A CD3 Y UN SEGUNDO
DOMINIO DE UNIÓN A BCMA

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	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undig/cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	2	\$ 49,500	\$ 99,000
3	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,325,500	\$ 1,325,500
TOTAL					\$ 1,620,500