

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0016479

Asunto: Solicitud de patente para: ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 QUE SE UNEN A
PD-L1 Y QUE PUEDEN BLOQUEAR LA UNIÓN DEL PD-1 CON EL PD-L1

Solicitante: BIORAY PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Fecha de solicitud: 26 de diciembre de 2020

RESPUESTA AL 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 **6673** notificado el 20 de noviembre de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **15** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se ha eliminado la reivindicación a los anticuerpos B10 y H12;
- se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2, 3, 8, 9, 16 a 18; y
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. MODIFICACIONES AL TÍTULO

La persona que ha examinado la presente solicitud señala que el título de la presente invención no corresponde con el objeto de la solicitud. Siguiendo las sugerencias de quien examinó, el título de la invención ha sido modificado de tal forma que ahora se lee:

*“ANTICUERPOS ANTI-PD-L1 QUE SE UNEN A PD-L1 Y QUE PUEDEN BLOQUEAR
LA UNIÓN DEL PD-1 CON EL PD-L1”*

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO A LA OBJECCIÓN POR REIVINDICACIÓN RELATIVA A UN USO

En respuesta a la objeción a las antiguas reivindicaciones 16 a 18 por supuestamente referirse a usos, llamo respetuosamente la atención de la persona que examina la presente solicitud al capítulo reivindicatorio modificado, en donde las antiguas reivindicaciones 16 a 18 han sido eliminadas. Así, considero respetuosamente que esta objeción es superada.

IV. EN CUANTO A LA UNIDAD DE INVENCION

Quien hizo el examen de la presente solicitud señala que *“teniendo en cuenta que el concepto común anticuerpos antiPD-L1 que puedan unirse al PD-L1 y que puedan bloquear la unión del PD-1 con el PDL1 y, dado que, este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento, WO2010077634, la solicitud carece de unidad de invención”*. Adicionalmente, esta persona señala que *“la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así: Grupo inventivo 1: Anticuerpo B10 (...), grupo inventivo 2: Anticuerpo B11 (...) y Grupo inventivo 3: Anticuerpo H12 (...)”*.

En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la persona que examina la presente solicitud al capítulo reivindicatorio modificado, en el que se ha eliminado la reivindicación a los anticuerpos B10 y H12 y se ha limitado el objeto reivindicado al anticuerpo B11, que

corresponde al Grupo inventivo 2. Así, se considera que las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio modificado cumplen con el requisito de unidad de invención.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

La Examinadora considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1	WO2010077634	<i>“Anti-PD-L1 antibodies and their use to enhance t-cell function”</i>	08 de julio de 2010

VI. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

La persona que ha examinado la presente solicitud afirma que la presente invención, tal como se define en las antiguas reivindicaciones 1 a 3, 10 a 15, 19 a 22, carece de nivel inventivo a la luz de D1. En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la persona que examina al capítulo reivindicatorio modificado en el que la actual reivindicación 1 se refiere a:

“Un anticuerpo contra el PD-L1 o un fragmento de unión a antígeno de este, en el que el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno reconoce específicamente y se une al PD-L1, en donde el anticuerpo es

Anticuerpo B11,

en el que el anticuerpo B11 comprende una región variable de la cadena liviana y una región variable de la cadena pesada, en donde

la región variable de la cadena pesada comprende:

H-CDR1, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 9,

H-CDR2, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 10, y

H-CDR3, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 11;

la región variable de la cadena liviana comprende:

L-CDR1, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 13,

L-CDR2, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 14, y

L-CDR3, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 15.”

Por otro lado, no es discutible que D1 enseña un anticuerpo anti-PD-L1 aislado o un fragmento de unión a antígeno que comprende una secuencia de región variable de cadena pesada y cadena ligera (reivindicación 13); la reivindicación 13 de D1 también define los SEQ ID NO de dichas secuencias. Sin embargo, este documento no describe ningún anticuerpo contra PD-L1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprenda una región variable de la cadena liviana y una región variable de la cadena pesada, en donde la región variable de la cadena pesada comprende: H-CDR1, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 9, H-CDR2, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 10, y H-CDR3, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 11; la región variable de la cadena liviana comprende: L-CDR1, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 13, L-CDR2, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 14, y L-CDR3, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 15, como la presente invención los requiere.

Más allá de esto, aunque D1 divulga secuencias de anticuerpos anti-PD-L1, este documento no menciona la necesidad de obtener un anticuerpo que comprenda las secuencias recitadas en la actual reivindicación 1 o una sugerencia para resolver este problema obteniendo con éxito anticuerpos diferentes de los descritos en D1.

Dado que D1 no sugiere un anticuerpo que comprenda las secuencias reivindicadas, la persona versada en la materia permanecería en desconocimiento acerca de esta posibilidad a la luz de D1. En consecuencia, la probabilidad de realizar cualquier intento por conocer o interesarse en la obtención de un anticuerpo que contenga estas características sería cero a la luz de D1.

En consecuencia, en lugar de guiar hacia la obtención de un anticuerpo que comprenda las secuencias que recita la actual reivindicación 1, la persona versada en la materia no tendría una opción diferente, según este documento, sino la obtención de un anticuerpo

con las secuencias descritas en D1, porque este arte previo no proporciona ninguna enseñanza que se refiera a la intención de obtener un anticuerpo sin las secuencias que D1 enseña. Por lo tanto, la persona versada en la materia no encontraría ninguna expectativa en las enseñanzas de D1 para obtener el anticuerpo reivindicado en la presente solicitud.

En este sentido deseo señalar que, de acuerdo con la normatividad colombiana sobre patentes, particularmente el Manual Andino de Patentes (APM), *“cuando la estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia, el examinador no necesitará examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura química del nuevo compuesto ya le confiere el nivel inventivo”*¹. En resumen, D1 no enseña ni sugiere simplemente cambiar las secuencias de los anticuerpos revelados por él esperando que los anticuerpos resultantes tengan la estructura del anticuerpo reivindicado en la presente solicitud.

Adicionalmente, de acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **posible de obtener**, pues esto haría que todas las invenciones fueran consideradas como obvias. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad, sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en la técnica y lo enseñado en el arte previo. Por lo tanto, llegar al anticuerpo de la actual reivindicación 1 y de sus dependientes las reivindicaciones 2 a 15 de la presente invención, a la luz de D1, aún implicaría un esfuerzo inventivo para la persona versada en la materia.

La presente invención además de ser inventiva, por no poder ser sugerida por el arte previo citado en el primer examen de fondo, tiene un efecto técnico sorprendente a la luz de dicho arte previo, pues el anticuerpo anti-PD-L1 descrito por D1 es Tecentriq, y los ejemplos de la presente solicitud han demostrado que el anticuerpo de la presente invención ha logrado efectos técnicos inesperados en comparación con Tecentriq.

¹ Manual Andino para el Examen de Patentes. OMPI, Secretaría General de la Comunidad Andina, 2022. Primera edición - Agosto de 2022. Sección 11.11.1.1.

Así, el Ejemplo 3 de la presente solicitud enseña la actividad de unión del anticuerpo de la presente invención, el anticuerpo B11, contra proteínas PD-L1 humanas, de mono y de ratón en comparación con la del anticuerpo de control positivo Tecentriq (WT). Los resultados muestran un valor más bajo de EC50 para el anticuerpo B11 contra las proteínas PD-L1 humanas, de monos y de ratones en comparación con la EC50 de Tecentriq (Ejemplo 3 y Figuras 2A a 2C de la presente solicitud).

En el Ejemplo 9 de la presente solicitud, la actividad inhibitoria *in vivo* del Anticuerpo B11 contra el cáncer colorrectal es comparada con la de Tecentriq. Y los resultados muestran que a 10 mg/kg, la tasa de inhibición tumoral del anticuerpo B11 es 96,0%, mientras que la tasa de inhibición tumoral de Tecentriq es 90,8%. Adicionalmente, a 3 mg/kg, la actividad del Anticuerpo B11 fue equivalente a la eficacia de Tecentriq de 10 mg/kg.

En el Ejemplo 10 de la presente solicitud, la actividad inhibitoria *in vivo* del Anticuerpo B11 contra cáncer pulmón de células no pequeñas se compara con la de Tecentriq. Los resultados muestran que los tres grupos tratados con B11 (15 mg/kg, 5 mg/kg y 1,5 mg/kg) mostraron un efecto inhibidor tumoral significativo después de los 12 días de la inoculación de células tumorales, y las tasas relativas de inhibición tumoral TGIRTV (%) fueron 31% a 49%. En comparación, Tecentriq (15 mg/kg) mostró un pequeño efecto de inhibición tumoral 12 días después de la inoculación de células tumorales, y la tasa relativa de inhibición tumoral TGIRTV (%) fue del 23%, que no mostró diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo control.

En resumen, el anticuerpo de la presente invención tiene una actividad de unión a proteínas PD-L1 y actividad antitumoral inesperada que es superior al Tecentriq que enseña D1.

Finalmente, me permito resaltar que las solicitudes equivalentes a la presente solicitud en China, Taiwán, Rusia y en la Oficina Europea de Patentes han sido concedidas exitosamente, lo que es una muestra más de que la invención posee méritos suficientes para ser concedida en Colombia.

Si bien el Solicitante reconoce la autonomía de las oficinas de patentes en su examen y es consciente de que cada oficina debe evaluar de forma independiente la solicitud, considera que el hecho de que oficinas de gran trayectoria hayan considerado patentable

la presente invención es una muestra más de que esta cumple con los requisitos exigidos por la ley.

VII. PETICIÓN

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

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, pido amablemente un segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **15** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-26322-0841-0001-9

KAM\KAM\ID-310041\WPC26322

No. M-2023-310041\KAM