

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI. – F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para “**MOLÉCULA BIESPECÍFICA AGONISTA DE UNIÓN AL ANTÍGENO CD28 Y AL ANTÍGENO CD19**”- Clase **C07K 16/28.- Expediente número NC2021/0008696.**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 12 de octubre de 2023 y a mi solicitud de plazo del 10 de enero de 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **16671** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción y el nivel inventivo me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

El examinador indica que el título de la solicitud no refleja la materia divulgada en la descripción y en las reivindicaciones.

Siguiendo la sugerencia del Examinador, el título de la solicitud se modificó de la siguiente manera: **MOLÉCULA BIESPECÍFICA AGONISTA DE UNIÓN AL ANTÍGENO CD28 Y AL ANTÍGENO CD19.**

Teniendo en cuenta que este título refleja adecuadamente el objeto de la presente solicitud, las objeciones al respecto pueden considerarse superadas.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones.**

Con el fin de superar las objeciones del Examinador, el capítulo reivindicatorio ha sido modificado como se explica a continuación:

- En la **reivindicación 1**, se eliminó el literal (ii) de la sección (b).
- Se eliminó la **reivindicación 4** actualmente presentada.
- En la reivindicación 6 (**reivindicación reenumerada 5**) se especificó que la SEQ ID NO: 121 corresponde a la secuencia de aminoácidos comprendida por la primera cadena ligera. Esta modificación encuentra soporte en la página 148 de la descripción.
- Se eliminó el término "*opcionalmente*" y la característica precedida por dicho término de la reivindicación 10 actualmente presentada (**reivindicación reenumerada 9**).
- Se incluyó una **nueva reivindicación 10**, basada en la etapa b) de la reivindicación 10 actualmente presentada.
- En la **reivindicación 11**, se reemplazó la expresión "*al menos*" con "*uno o más*".
- Se corrigieron errores de traducción a lo largo del capítulo reivindicatorio.
- El orden de enumeración y las dependencias de ajustaron de manera acorde con los cambios antes descritos.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 11 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa al objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.**

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio el Examinador afirma lo siguiente:

- "*La reivindicación 1 no es clara porque no define una molécula de anticuerpo biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 en términos de las*

combinaciones específicas de las secuencias de aminoácidos que caracterizan el fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 y el dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19 del anticuerpo de la invención. En este sentido, la descripción evidencia que las moléculas biespecíficas CD28/CD19 corresponden a los anticuerpos 18B y 18C (Ejemplo 18, Figs. 41A y 41B). Se le recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que las reivindicaciones independientes incluyan todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.”

En este sentido, se señala que la reivindicación 1 fue modificada para referirse únicamente a dominios de unión a CD19 que comprenden la VH de SEQ ID NO:412 y la VL de SEQ ID NO: 413. De igual manera, se resalta que las tres combinaciones de VH/VL para el antígeno CD28 mencionadas en la reivindicación 1 están soportadas en los ejemplos 18A, 18B y 18C de la descripción.

Teniendo en cuenta que la reivindicación 1 comprende todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales de las moléculas reclamadas y, por lo tanto, es clara, solicito dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- *“La reivindicación 2 no es clara porque presenta un error tipográfico, relacionado con la repetición de la palabra “el”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones que considere pertinentes.”*

Se señala que los errores tipográficos de la reivindicación 2 fueron corregidos. En consecuencia, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *“La reivindicación 5 no es clara porque presenta errores de redacción, en razón a que menciona que la segunda cadena pesada comprende “(...) el amino secuencia de ácido (...)”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones que considere pertinentes.”*

Se señala que los errores tipográficos de la reivindicación 5 fueron corregidos. En consecuencia, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras porque mencionan que la molécula de anticuerpo biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 comprende "una segunda cadena pesada que comprende el amino secuencia de ácido de SEQ ID NO: 430 y una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 431". No obstante, como se evidencia en la descripción (Tabla B) y en el listado de secuencias la SEQ ID NO: 430 corresponde a la cadena ligera VL (CD19 2B11) -CH1 Fc ojal PGLALA y la SEQ ID NO: 431 corresponde a la cadena pesada VH (CD19 2B11) CL. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones que considere pertinentes."*

En este sentido, se resalta que, en un dominio cruzado de Fab, las secuencias VH y VL se intercambian, por lo que la cadena pesada comprenderá el dominio VL y la cadena ligera comprenderá el dominio VH. En consecuencia, es correcto afirmar que la SEQ ID NO:430 corresponde a la cadena pesada y que la SEQ ID NO: 431 corresponde a la cadena ligera.

En vista de lo anterior, solicito dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"La reivindicación 6 no es clara porque no menciona que la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 121 corresponde a la primera cadena ligera de la molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 de la invención. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones que considere pertinentes."*

En este sentido, se señala que la reivindicación fue modificada y ahora indica que la SEQ ID NO: 121 corresponde a la secuencia de aminoácidos comprendida por la primera cadena ligera de la molécula biespecífica reclamada.

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras porque las expresiones "al menos" y "opcionalmente", son imprecisas y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o rango concreto."*

En primer lugar, se señala que el término *"opcionalmente"* fue eliminado del capítulo reivindicatorio.

Respecto al término *"al menos"*, se señala que fue reemplazado por la expresión *"uno o más"* la cual es totalmente clara y limita el alcance de la reivindicación pues establece un rango numérico respecto a los excipientes farmacéuticamente aceptables comprendidos por la composición farmacéutica reclamada.

En vista de lo anterior, solicito dar por superadas las objeciones en este aspecto.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado supera por completo las objeciones del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **DESCRIPCIÓN.**

El Examinador señala que la descripción no presenta un desarrollo concreto y explícito con pruebas técnicas, que permita reclamar una molécula biespecífica agonista de unión al antígeno CD28 caracterizada por la unión monovalente a CD28, que comprenda todas las posibles combinaciones estructurales resultantes de los fragmentos Fab capaces de unirse de manera específica a CD28 mencionados en la opción (a) de la reivindicación 1 y de los dominios cruzados Fab capaces de unirse de manera específica a CD19 mencionados en la opción (b) de la reivindicación 1.

En este aspecto, se reitera que la reivindicación 1 fue modificada para referirse únicamente a dominios de unión a CD19 que comprenden la VH de SEQ ID NO:412 y la VL de SEQ ID NO: 413.

De igual manera, se resalta que las tres combinaciones de VH/VL para el antígeno CD28 mencionadas en la reivindicación 1 están soportadas en los ejemplos 18A, 18B y 18C de la descripción.

Por lo tanto, la descripción de la solicitud sí divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, cumpliendo así con el artículo 28 de la Decisión 486.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

El Examinador afirma que las reivindicaciones 1 a 11 carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Bispecific antibody molecule*" (US2015119555) y **D2** "*Bispecific T cell activating antigen binding molecules*" (US2017174786).

El Examinador considera que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1.

En opinión del examinador, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y la molécula de D1 consiste en el formato de la molécula reclamada el cual comprende un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que comprende las mutaciones de aminoácidos L234A y P329G (numeración según el índice Kabat EU); y en las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dominios de unión a los antígenos CD28 y CD19.

El Examinador considera que no existe ningún efecto técnico asociado a dicha diferencia porque la reivindicación independiente no define las combinaciones específicas de las secuencias que caracterizan el fragmento Fab capaz de unirse de manera específica a CD28 y el dominio cruzado Fab capaz de unirse de manera específica a CD19 de la molécula reclamada.

Adicionalmente, el Examinador afirma que incluir un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que comprenden una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad de unión de la molécula de unión al antígeno por un receptor Fc y/o función efectora, en una molécula biespecífica que comprende un primer dominio de unión a antígeno que se une específicamente a un antígeno de células T activador; y un dominio de unión al antígeno capaz de unirse de manera específica a un antígeno asociado al tumor ya está divulgado en D2.

En consecuencia, el Examinador considera que la persona normalmente experta en la técnica estaría motivada a incluir un dominio Fc compuesto por una primera y una segunda subunidad capaces de lograr una asociación estable que comprenden una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad de unión de la molécula de unión al antígeno por un receptor Fc y/o función efectora del D2 en la molécula de anticuerpo biespecífico recombinante de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

El Examinador considera que las reivindicaciones 2 a 11 también carecen de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por el Examinador no enseñan, sugieren ni anticipan la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito reiterar que la reivindicación 1 ha sido limitada para referirse únicamente a dominios de unión a CD19 que comprenden la VH de SEQ ID NO:412 y la VL de SEQ ID NO: 413.

De igual manera, me permito resaltar que las tres combinaciones de VH/VL para el antígeno CD28 mencionadas en la reivindicación 1 están soportadas en los ejemplos 18A, 18B y 18C de la descripción. De esta manera, y contrario a lo afirmado por el examinador, sí es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Ahora, los documentos citados por el examinador se relacionan con moléculas de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL que comprenden un dominio de unión a antígeno que se une a un antígeno de célula tumoral (por ejemplo, CD19) o a la combinación de moléculas de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL con anticuerpos anti-CD20/anti-CD3.

Por lo tanto, D1 y D2 ni siquiera se relacionan con anticuerpos biespecíficos sino más bien con proteínas de fusión con un ligando trimérico 4-1BBL.

La persona versada en la materia tendría que sustituir el trímero 4-1BBL por un dominio de unión al antígeno CD28 y no tendría información sobre cómo sería la estructura del anticuerpo biespecífico anti-CD19/anti-CD28, por ejemplo, si comprendería tres, dos o un dominio de unión al antígeno CD28.

Adicionalmente, no sería obvio a partir de D1 o D2 qué dominio de unión al antígeno CD28 debería seleccionarse.

En consecuencia, los documentos D1 y D2 no proporcionan indicaciones que permitan llegar de manera obvia a la materia reclamada, por lo que ésta cumple con el requisito del nivel inventivo.

Por lo tanto, la presente solicitud cumple con el artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso y está plenamente soportado en la descripción cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Asimismo, y en vista de los argumentos presentados respecto de los documentos citados por el Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud objeto de estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrándose así, de manera irrefutable, la patentabilidad de esta solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **16671**, solicito amablemente se me notifique para realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las **páginas 399 a 401** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **11 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**