

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 "ANTICUERPO BIPARATÓPICO QUE SE UNE A VEGF HUMANO Y A IL-1 BETA HUMANO"- Clase C07K 16/22 - Expediente número NC2021/0008755.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 23 de octubre del 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **17390** en relación con el título de la solicitud, la claridad del capítulo reivindicatorio, la suficiencia de la descripción y el nivel inventivo de la solicitud, dirijo 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

En primer lugar, el examinador asegura que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y el capítulo reivindicatorio. Por tal razón, y siguiendo su sugerencia, señalo que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

**"ANTICUERPO BIPARATÓPICO QUE SE UNE A VEGF HUMANO Y A IL-1 BETA HUMANO"**

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada en la presente solicitud, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 27 de la Decisión 486.

### 4. CAPITULO REIVINDICATORIO

#### 4.1. MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

Es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador en el Concepto Técnico.

Las modificaciones realizadas consisten en la eliminación de las **reivindicaciones 1 a 8** actualmente presentadas, así como la incorporación de la **nueva reivindicación 2** dirigida a un anticuerpo particular de la **reivindicación 1**, con secuencias de aminoácidos específicas para las cadenas pesada y ligera.

Así pues, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **10 reivindicaciones**, que encuentran pleno sustento en la descripción y **no amplían** el alcance de la invención tal como fue presentada en un principio, dando cumplimiento a las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

## **4.2. OBJECIONES A LAS REIVINDICACIONES**

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el examinador eleva las siguientes objeciones:

- *"La reivindicación 1 no es clara y no presenta sustento en la descripción porque, reclama un anticuerpo que se une a VEGF humano y a IL-1 beta humana, el cual no se encuentra definido mediante sus características técnicas esenciales estructurales, es decir, a partir de su secuencia de aminoácidos, y en su lugar, se define mediante las expresiones "en el que el parátipo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3" y "en el que el parátipo para IL-1beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2"; lo cual no permite establecer la estructura precisa del anticuerpo reclamado, y abarca un sinnúmero de moléculas, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales, tanto funcionales como estructurales, en este caso incluir las SEQ ID NO. de cada uno de los CDRs señalados. Se sugiere al solicitante restringir la materia reclamada a una razonable generalización de las estructuras exploradas en la solicitud, esto se logra definiendo el anticuerpo mediante las secuencias de aminoácidos de los CDRs de unión al antígeno, con su respectivo SEQ ID NO, esto de acuerdo con lo soportado en la descripción, con el fin de distinguir inequívocamente la materia reclamada del estado de la técnica."*
- *"La reivindicación 2 no es clara porque presenta errores de redacción, dado que menciona: "El anticuerpo según una de las reivindicaciones anteriores", sin embargo, solo se evidencia una reivindicación precedente, la reivindicación 1. Se sugiere ajustar la dependencia al singular."*
- *"Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque, se refieren a residuos de aminoácidos y posiciones puntuales en las regiones marco (FR) y en los dominios variables de cadena pesada y ligera, sin definir la secuencia de aminoácidos de referencia. Se sugiere al solicitante, definir la secuencia de aminoácidos en la cual se encuentran los residuos de aminoácidos señalados."*

- *"La reivindicación 5 no es clara porque, define el anticuerpo en función de los residuos de aminoácidos que comprenden el parátipo para VEGF y para IL-1 beta, no obstante, no define la secuencia de aminoácidos de referencia para las regiones variables de cadena pesada y ligera donde se encuentra incluidos los parátipos. Se sugiere definir la secuencia de aminoácidos de los dominios variables de cadena pesada y ligera."*
- *"Las reivindicaciones 6 y 7 no son claras y no presentan sustento en la descripción porque, reclaman los dominios variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo biparatópico VEGF/IL-1 beta en términos de que estas comprenden una secuencia de aminoácidos que "presenta una identidad de secuencia de por lo menos 90%" con una secuencia de referencia, o que estas tienen "hasta 15 sustituciones de aminoácidos", sin embargo, dicho porcentaje de identidad y sustituciones abarcan un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Asimismo, dicha caracterización, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere eliminar la referencia a porcentajes de identidad y especificar las variantes estructurales contempladas en dichos porcentajes y sustituciones mediante su SEQ ID NO., teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo."*

En primer lugar, le indico al examinador que las reivindicaciones sobre las que se elevaron estas objeciones fueron eliminadas. Por otro lado, el capítulo reivindicatorio se limitó a los anticuerpos que comprenden los dominios VH y VL de SEC ID n° 11 y 12, debidamente soportados a lo largo de la descripción y caracterizados en el capítulo reivindicatorio.

Así pues, señalo que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el examinador y cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

## **5. SUFICIENCIA DE LA DESCRIPCIÓN**

El examinador mantiene indica que la descripción no divulga de manera suficientemente clara y completa la invención reclamada, consistente en el anticuerpo que se une a VEGF y IL-1 beta humanos, que comprende un parátipo para cada uno como pareja afín de un dominio variable de la cadena ligera (VL) y un dominio variable de la cadena pesada (VH), en el que el parátipo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 del anticuerpo, y en el que el parátipo para IL-1 beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR L2 del anticuerpo.

En vez, el examinador indica que la descripción proporciona evidencia y pruebas técnicas para un anticuerpo biespecífico con la misma funcionalidad que comprende un

parátopo para VEGF y un parátopo para IL-1 beta dentro de un dominio variable de la cadena ligera (VL) (SEQ ID NO: 12) y un dominio variable de la cadena pesada (VH) (SEQ ID NO: 11), donde el parátopo para VEGF comprende los residuos de aminoácido de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 de las SEC ID n°: 14, 16 y 8; mientras que el parátopo para IL-1beta comprende los residuos de aminoácido de CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 de las SEC ID n°: 13, 15 y 17, respectivamente.

Frente a esta objeción, nuevamente llamo la atención del examinador a la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, donde la materia ahora reclamada consiste en el anticuerpo biespecífico que comprende una secuencia de VH de SEC ID n° 11 y una secuencia de VL de SEC ID n° 12, así como su variante mejorada RO7200394, cuyo soporte se encuentra en la descripción de las secuencias de aminoácidos y los ejemplos allí divulgados.

Con base en lo anterior, se concluye que la presente objeción queda superada y la descripción cumple en su totalidad con los requisitos del Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

## **6. NIVEL INVENTIVO**

Por último, el examinador indica que la **reivindicación 1** y sus dependientes carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos *WO2016075034 (D1)* y *WO2012163520 (D2)*, donde el primero se considera el estado del arte más cercano al objeto de la reivindicación en vista del anticuerpo biespecífico enseñado.

En este sentido, él reconoce el parátopo para VEGF y el parátopo para IL-1 beta dentro de un dominio variable de cadena ligera y pesada como la diferencia entre el oligonucleótido antisentido de la reivindicación independiente y el de **D1**. Sin embargo, señala que no hay evidencia de un efecto técnico asociado a esta diferencia, ya que en la descripción se proporciona evidencia técnica para un anticuerpo biespecífico que se une VEGF y IL-1 beta humanos, que comprende un parátopo para el VEGF y otro para la IL-1 beta dentro de un dominio de cadena ligera variable (VL) (SEQ ID NO: 12) y un dominio de cadena pesada variable (VH) (SEQ ID NO: 11). En dicho anticuerpo, el parátopo para VEGF comprende los residuos de aminoácidos de CDR-H2, CDR-L1 y CDR-L3 de SEQ ID NO: 14, 16 y 8, respectivamente, y el parátopo para IL-1 beta comprende los residuos de aminoácidos CDR-H1, CDR-H3 y CDR-L2 de SEQ ID NO: 13, 15 y 17, respectivamente. Así pues, no es posible correlacionar estas pruebas técnicas con las alternativas estructurales incluidas en el ámbito de la reivindicación.

El examinador también indica que **D2** divulga metodologías para generar una molécula biespecífica o un fragmento funcional de la misma, que comprende al menos una unión variable consistente en un dominio VH y VL en el que dicho dominio de unión comprende

dos parátomos para dos epítomos no relacionados, en el que dichos parátomos comprenden las mismas características CDR que las divulgadas en la presente invención. Dicho documento también enseña la secuencia de ácidos nucleicos que codifica el anticuerpo o fragmento funcional del mismo, un vector que comprende la secuencia de ácidos nucleicos, y una célula huésped que comprende la secuencia de ácidos nucleicos, o el vector, así como un método para generar el anticuerpo o fragmento funcional del mismo, que comprende el paso de expresar la secuencia de ácidos nucleicos, o vector de expresión, ya sea in vitro o a partir de la célula huésped.

Con base en lo anterior, él afirma que una persona experta en la materia estaría motivada a emplear las metodologías divulgadas en **D2** para obtener anticuerpos biespecíficos anti-VEGF/IL-1beta como los divulgados en **D1**, llegando al objeto de la **reivindicación 1** y, por ende, haciéndola obvia.

Frente a estos señalamientos, le indico al examinador que la modificación realizada al capítulo reivindicatorio comprende la eliminación de la **reivindicación 1** actualmente presentada y su reemplazo con la **reivindicación 9** actual, dirigida precisamente a uno de los anticuerpos biespecíficos particulares de la solicitud:

*"1. Un anticuerpo que se une específicamente a VEGF humano y a IL-1beta humana, que comprende una secuencia de VH de SEC ID n° 11 y una secuencia de VL de SEC ID n° 12."*

Además, la **nueva reivindicación 2** igualmente se dirige a una realización particular de dicho anticuerpo, como la variante mejorada RO7200394:

*"2. El anticuerpo de la reivindicación 1 que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEC ID n° 20 y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEC ID n° 19."*

Como se explicó en el numeral anterior, los anticuerpos ahora reclamados cuentan con el debido soporte en la descripción de la secuencia de aminoácidos en las páginas 86 a 88 y en los ejemplos 1 a 7. En referencia a esto último, los resultados demuestran que el anticuerpo biespecífico reclamado posee afinidad de unión a VEGF e IL-1beta, hidrofiliidad y estabilidad térmica notables y sus variantes mejoradas (1HVL5.15, 1HVL12.85 y RO7200394) también demostraron tener un rendimiento superior, como se aprecia en las figuras 4 y 5.

Por último, las pruebas reflejadas en los ejemplos 6 y 7 demuestran que **para un experto en la materia no sería obvio obtener exactamente los mismos anticuerpos biespecíficos reclamados en la solicitud**, y además esperar que **éstos demuestren una**

**actividad biológica superior.** Por un lado, en el ejemplo 6 se evidencia que la unión de VEGFe IL-1beta a los fragmentos Fab biespecíficos no interfieren con otras inhibiciones de interacción y en las figuras 9 y 10 se observa que los anticuerpos mejorados 1HVL12.85 y RO7200394 presentan una mejor inhibición de la unión de VEGF-R1, a comparación del anticuerpo original 1HVL2.3.

Por ende, **realmente no hay enseñanzas por parte de los documentos D1 y D2 que sugieran o enseñen los anticuerpos biespecíficos del capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, ni mucho menos que motiven a esperar que se obtenga el rendimiento mejorado de manera obvia o evidente.**

Así pues, se corrobora que el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial posee nivel inventivo, cumpliendo a cabalidad con las provisiones del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

## **7. CONCLUSIÓN**

Para finalizar, reitero que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es claro, conciso y está plenamente soportado en las enseñanzas de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

A su vez, se demostró de manera clara que la descripción divulga de manera suficiente y completa la invención a proteger junto con la totalidad del ámbito reclamado en las reivindicaciones modificadas.

Por último, se demostró que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo por lo que amablemente solicito que se reconozca el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad y se proceda a conceder para el mismo la protección solicitada.

## **8. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Por último, en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **17390**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

**9.** Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de la página **112** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 4.1** del presente memorial, constituido por **10 reivindicaciones**.

**10.** Adicionalmente, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas 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 Director,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **[notificacionespatentes@lloredacamacho.com](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)**