

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0012524

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS QUE SE UNEN A 5T4”

Solicitante: GENMAB A/S

Nuestra Ref.: P2020/000169

RESPUESTA AL OFICIO No. 19496

NOTIFICADO EL 01 DE DICIEMBRE DE 2023

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 17 de noviembre 2023 el 18 de septiembre de 2023. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 10, 11 y 32;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 41 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 12 a 2 y 33 a 44, respectivamente;
- se elimina la expresión “por lo menos” en la Reivindicación 1;

- se ajustó el preámbulo de las nuevas Reivindicaciones 10 y 12 para definir que es un anticuerpo biespecífico que comprende una región de unión al antígeno de un anticuerpo que se une a CD3ε (épsilon) humana;
- en la nueva Reivindicación 23 se reemplazó la expresión viceversa por por la mención explícita a la segunda opción abarcada por la reivindicación;
- en la nueva Reivindicación 29 se modificó para incluir el alcance de la antigua Reivindicación 32;
- se reemplaza la conjunción “y/o” por “y” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio;
- se ajustaron la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación no es clara por que incluye el término “*por lo menos*” que es ambiguo o impreciso e impiden establecer el alcance de la materia reclama y que no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 2 a 4 no son concisas porque, son redundantes y reclaman el anticuerpo anti-5T4 definido por las mismas secuencias ya mencionadas en la Reivindicación 1;
- las Reivindicaciones 10 y 11 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un anticuerpo biespecífico que comprende una región de unión al antígeno 5T4 caracterizada mediante secuencias particulares; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier anticuerpo biespecífico o, cualquier anticuerpo anti-5T4 que comprenda, además, cualquier región de unión al antígeno que se una a CD3ε;
- las Reivindicaciones 14 a 17 incluyen errores tipográficos ya que la expresión “*respectivamente*” se encuentra duplicada;
- la Reivindicación 14 no es clara en tanto reclama la misma materia definida en la Reivindicación 12;
- la Reivindicación 23 no es clara por que incluye el término “*viceversa*”;

- las Reivindicaciones 31 y 32 no son claras porque incluyen la expresión "*unidad terapéutica*" lo que hace alusión a materia no patentable;
- las Reivindicaciones 33 a 36 no son claras en tanto incluyen la expresión "*y/o*", sin embargo el anticuerpo requiere (2) secuencias codificantes para la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera.

b- i) En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 10, 11 y 32, además, se eliminaron las expresiones "*por lo menos*"; "*y/o*"; y "*viceversa*" a lo largo del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones.

Adicionalmente, en las nuevas Reivindicaciones 13 a 15 se ha corregido el error tipográfico eliminando la palabra repetida "*respectivamente*", siguiendo la amble sugerencia del Despacho, por lo que considero la objeción relacionada superada.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que la eliminación de la expresión "*por lo menos*" no implica que la Reivindicación 1 no abarque, por ejemplo, dos regiones de unión a 5T4, (así como sería el caso de un anticuerpo monoespecífico bivalente para 5T4). La utilización de la frase transicional "*que comprende*" incluye esta posibilidad ya que la misma es una frase abierta¹. Adicionalmente, me permito llamar la atención del Despacho en tanto el Capítulo Descriptivo incluye información de anticuerpos como los antes mencionados, que tienen dos dominios (iguales) de unión a 5T4 (véanse, por ejemplo, los Ejemplos 1-6, y 11-13).

ii) Ahora bien, en relación con la falta de claridad de las Reivindicaciones 2 a 4, me permito respetuosamente señalar que estas son reivindicaciones dependientes de la Reivindicación 1, las cuales limitan el alcance de la misma a solo uno de los conjuntos de CDRs definidos en la Reivindicación 1. Es decir, las Reivindicaciones 2 a 4 reclaman un alcance diferente y más limitado y este alcance está comprendido dentro del alcance de la Reivindicación 1. En consecuencia, las Reivindicaciones 2 a 4 no reclaman la misma materia y el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es claro y conciso.

¹ Manual Andino para el Examen de Patentes, sección 4.6.12

iii) En cuanto a la nueva Reivindicación 12 (antigua Reivindicación 14), me permito señalar que, contraria a la afirmación del Despacho, esta no reclama el mismo alcance la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 12), en tanto estas se diferencian en la SEQ ID para el CDR3 de VH. Particularmente, la Reivindicación 10 describe la **SEQ ID N°: 56**, mientras que Reivindicación 12 describe la **SEQ ID N°: 67**. Por lo tanto, ambas reivindicaciones no reivindican el mismo materia y considero superada las objeciones relacionadas.

iv) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. a- El Despacho afirma que la presente solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo que comprende por lo menos una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4, y este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2007/106744. Por lo tanto, el Despacho identifica tres (3) grupos diferentes de invenciones:

- Grupo inventivo 1: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 6, 7 y 8 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 10, AAS y SEQ ID NO. 11, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1, 5 a 14, 18, 22 a 29 y 31 a 44 parcialmente y 2, 15 y 19 totalmente).
- Grupo inventivo 2: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de

complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 41, 42 y 43 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 45, DAS y SEQ ID NO. 46, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1, 5 a 14, 18, 22 a 29 y 31 a 44 parcialmente 3, 16, 20 y 30 totalmente).

- Grupo inventivo 3: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 48, 49 y 50 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 52, DAS y SEQ ID NO. 53, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1, 5 a 14, 18, 22 a 29 y 31 a 44 parcialmente, 4, 17 y 21 totalmente).

El Despacho sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo y solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

b- En respuesta a esta objeción, señalo respetuosamente que los anticuerpos que se reivindican en la presente solicitud cumplen con los requisitos de unidad de invención, ya que estos tres clones pueden unirse a 5T4 de humano, de mono cynomolgus y de pollo.

Estos anticuerpos se unen con afinidad comparable al 5T4 de pollo, cynomolgus y humano (véase la presente solicitud: Tablas 1 y 2, Figura 3). Por el contrario, la mayoría de los anticuerpos del arte previo se unen al 5T4 humano y de mono cynomolgus pero no se ha divulgado la reactividad cruzada con 5T4 de especies más distantes, tales como 5T4 de pollo, y la mayoría no muestran una unión a 5T4 de ratón ni de rata o muestran una unión deficiente.

Por lo tanto, considerando que el nivel de identidad de la secuencia de aminoácidos con el dominio extracelular del 5T4 humano es superior al 95 % para el 5T4 del mono cynomolgus, aproximadamente 80 % para el 5T4 de ratón o rata y sólo aproximadamente 60 % para el

5T4 de pollo, una persona medianamente versada en la materia no habría tenido suficientes expectativas de éxito de poder obtener anticuerpos que se unen al dominio extracelular 5T4 humano, de mono cynomolgus y de pollo. En consecuencia, los anticuerpos que se reivindican en la presente comparten funcionalidades comunes (capacidad de unirse al dominio extracelular 5T4 de pollo) que no se podrían haber predicho en base al arte previo, y como tal, cumplen con los requisitos de Unidad de Invención.

Adicionalmente, llamo la atención del Despacho sobre el Manual Andino para el Examen de Patentes (2022) que en su Sección 9.3 discute el requisito de unidad de invención *a posteriori*. En la página 157 se presenta un ejemplo (Ejemplo 4) que casualmente se refiere a anticuerpos, y en el análisis de dicho ejemplo se menciona lo siguiente:

*“Análisis: Para una mejor comprensión del ejemplo, se describen las secuencias de aminoácidos junto con sus identificadores (SEQ ID NO: XX) correspondientes. Así, se puede apreciar que los anticuerpos anti-DLL4 difieren entre sí en sus características estructurales. En todo caso, **el elemento técnico común que vincula a ambos anticuerpos es un anticuerpo que se une a DLL4 humano**, por lo que las dos invenciones están vinculadas únicamente por su característica funcional.*

En caso de que el estado de la técnica no divulgue ningún anticuerpo anti-DLL4 humano, entonces el elemento técnico común puede ser considerado el concepto inventivo único común que relaciona a las dos invenciones y, por ende, guardan unidad de invención, pese a las diferencias estructurales”. (El resaltado es propio).

Por lo tanto, en el caso que nos ocupa, el elemento técnico común que vincula a ambos anticuerpos es que se unen al dominio extracelular 5T4 **humano, de mono cynomolgus y de pollo**. Dado que el estado de la técnica no divulga ni sugiere un anticuerpo que tenga este elemento técnico, las reivindicaciones que se acompañan cumplen con el requisito de unidad de invención. En vista de lo anterior, se solicita respetuosamente que se reconsidere y retire la objeción por una supuesta falta de unidad de invención.

4- a- El Despacho insiste que la Reivindicación 10 de la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2013/041687 (D1).

El Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 10, ya que divulga una molécula de unión biespecífica que comprende un primer y segundo dominio en donde, el primer dominio se une a la proteína 5T4 y comprende:

una CDRL1 SEQ ID NO: 16, una CDRL2 SEQ ID NO: 17, una CDRL3 SEQ ID NO: 18, una CDRH1 SEQ ID NO: 14 y una CDRH3 SEQ ID NO: 15 y el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 sobre una célula T (Pág. 71, Reiv. 7).

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 10 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en que en que, el dominio de unión a 5T4 del anticuerpo de la solicitud comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 SEQ ID NO: 6, 7 y 8 para la región variable de cadena pesada y, las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID NO: 10, AAS y de la SEQ ID NO: 11 para la región variable de la cadena liviana (VL).

El Despacho afirma, que no se evidencia un efecto técnico asociado a dichas secuencias para el dominio de unión a 5T4 porque, el objeto reclamado corresponde a un anticuerpo biespecífico y, dicha molécula funcionalmente comprende al menos dos dominios de unión; no obstante, la reivindicación no menciona ni el antígeno blanco al que se une el segundo dominio, ni su estructura, lo cual impide correlacionar las pruebas técnicas del Capítulo Descriptivo que se refieren a anticuerpos biespecíficos que comprenden además del primer dominio de unión a 5T4 con las secuencias señaladas en la reivindicación 10 una región de unión al antígeno que se puede unir a CD3 con las CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada SEQ ID NO: 54, 55 y 56 o 67 y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana SEQ ID NO: 58, GTN y SEQ ID NO: 59, con cualquiera de las indeterminadas estructuras contempladas en el alcance de la reivindicación que comprenderían múltiples dominios de unión a diferentes antígenos con diferentes estructuras.

Por lo tanto, el Despacho define el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención así: *¿Cómo modificar la molécula biespecífica conocida en D1 con el fin de proporcionar una molécula alternativa?*

Sin embargo, el Despacho afirma que D1 menciona que la molécula biespecífica comprende un segundo dominio de unión que capaz de unirse al complejo CD3 sobre una célula T (Pág. 71, Reiv. 7) y, refiere secuencias particulares para dicha molécula biespecífica como las SEQ ID NO: 9, 19, 29, 40 a 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 134 a 137, 148 a 151 y 161 (Págs. 55 a 71), las cuales están asociados a efectos terapéuticos como la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo tumoral de estadio avanzado HCT-116 y NCI-N87 (Págs. 51 y 52, Tablas 4 y 6).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo CD3 sobre una célula T con las secuencias del documento D1 en una molécula biespecífica anti-5T4 como la allí divulgada, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho señala que D1 menciona un ácido nucleico que codifica la molécula de unión biespecífica, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped transformada con el ácido nucleico, un proceso para la producción de la molécula biespecífica que comprende cultivar la célula huésped bajo condiciones que permiten la expresión de la molécula biespecífica y recuperar la molécula y una composición farmacéutica que comprende la molécula biespecífica (Págs. 73 y 74, Reivs. 12 a 17).

Las Reivindicaciones 11, 22 a 29 y 31 a 44 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la Reivindicación 10, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

b- En respuesta a esta objeción, llamo nuevamente la atención del Examinadora al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se han eliminado las Reivindicaciones 10 y 11. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones de nivel inventivo elevadas en el presente examen.

5. Agradezco la opinión favorable del Despacho en el reconocimiento de la novedad y nivel inventivo de la Reivindicación 1, y que dada a la relación de dependencia, todas las demás reivindicaciones incorporan las características novedosas e inventivas que se describen en la Reivindicación 1. Por lo tanto, considero que las Reivindicaciones 1-41 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificaciones a las reivindicaciones.;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.