

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UNA VARIANTE ISOMERIZADA DE UNA PROTEÍNA DE UNIÓN AL ANTÍGENO ANTI-BCMA"**.-Clase **C07K 16/28**.-Expediente número **NC2022/0002627**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 2 de mayo del 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **7717** en relación con el título, la claridad del capítulo reivindicatorio 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.

3. **TÍTULO**

El examinador asegura que el título no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. En este sentido me permito señalar que el título de la solicitud se modificó como se muestra a continuación:

"COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UNA VARIANTE ISOMERIZADA DE UNA PROTEÍNA DE UNIÓN AL ANTÍGENO ANTI-BCMA"

Teniendo en cuenta que este título refleja de manera adecuada el objeto de la presente solicitud, las objeciones a este respecto pueden darse por superadas.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones del Examinador. Así, el nuevo capítulo reivindicatorio se resume a continuación:

- ♦ **Nueva reivindicación 1:** Se basa en las reivindicaciones 1 y 3 de la solicitud PCT. Esta reivindicación encuentra pleno soporte en las páginas 2-3 de la descripción.

- ♦ **Nueva reivindicación 2:** Se basa en la reivindicación 4 de la solicitud PCT.
- ♦ **Nuevas reivindicaciones 3, 4 y 5:** Corresponden a las reivindicaciones 7, 8 y 9 respectivamente de la solicitud PCT.
- ♦ **Nueva reivindicación 6:** Corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada con ajustes en las dependencias.
- ♦ **Nueva reivindicación 7:** Corresponde a la reivindicación 11 actualmente presentada con ajustes de redacción para dar más claridad de la materia reclamada.
- ♦ **Nueva reivindicación 8:** Corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada con ajustes en las dependencias.
- ♦ **Nueva reivindicación 9:** Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada con ajustes de redacción para dar más claridad de la materia reclamada.
- ♦ **Nuevas reivindicaciones 10, 11 y 12:** Corresponden a las reivindicaciones 14, 15 y 16 actualmente presentadas, donde se eliminan las expresiones “al menos” y “aproximadamente”.
- ♦ **Nueva reivindicación 13:** Corresponde a la reivindicación 17 actualmente presentada.
- ♦ **Nuevas reivindicaciones 14 y 15:** Corresponden a las reivindicaciones 18 y 19 actualmente presentadas, donde se elimina la expresión “aproximadamente”.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio comprende **15 reivindicaciones** que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

5. CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

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

- ♦ *“Las reivindicaciones 5, 6, 14 a 16, 18 y 19 no son claras, porque los términos tales como “al menos”, “por lo menos” y “aproximadamente” son términos imprecisos que no permiten distinguir el objeto de la invención con respecto al estado de la técnica. Por lo tanto, se sugiere eliminar estos términos y en su vez, definir los valores o rangos concretos para las características técnicas relacionadas”.*

Con respecto a esta objeción, se señala que **el capítulo reivindicatorio se modificó** según la sugerencia del Examinador eliminando los términos considerados imprecisos. Por lo tanto, la objeción en este aspecto puede darse por superada.

- ♦ *“La reivindicación 3 no es clara, porque la referencia a “en donde el 0,1-25% de los anticuerpos comprenden el cambio de aminoácido” es general con respecto a lo referido en la reivindicación independiente. Se sugiere mencionar específicamente cual es o los aminoácidos que son intercambiados”.*

- ♦ *“La reivindicación 9 no es concisa, porque en esta se está repitiendo la información establecida en la reivindicación independiente 1. Se sugiere eliminar esta reivindicación, o se sugiere adicionar características esenciales que le permitan ser diferenciada de la reivindicación independiente 1”.*

En relación con lo anterior, me permito señalar que **las reivindicaciones 3 y 9 actualmente presentadas** no se encuentran incluidas en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, las objeciones pueden darse por superadas.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el nuevo capítulo reivindicatorio modificado cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos.

6. NIVEL INVENTIVO

El Examinador objeta el nivel inventivo de la **reivindicación 1** a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** “Combination treatment for cancer” (WO2019053612), **D2** “BCMA (CD269/TNFRSF17) - binding proteins” (US2014105915) y **D3** “Deamidation and isomerization liability analysis of 131 clinical-stage antibodies” (Xiaojun Lu et al. Mabs).

- Reivindicaciones 1-8

En este aspecto, el examinador considera que **D1** es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende un anticuerpo anti BCMA caracterizado por la cadena pesada de SEQ ID N° 9 y la cadena ligera de SEQ ID N° 10, donde estas dos secuencias pueden tener variantes de tal forma que el porcentaje de identidad sea entre el 90% – 99% de las variaciones con respecto a las secuencias originales.

Adicionalmente el examinador señala que:

- (i) La única diferencia entre **D1** y la reivindicación 1 de esta solicitud consiste en que el anticuerpo anti BCMA presenta variantes tipo desaminación, oxidación, delección de aminoácidos, conversión de asparagina a ácido aspártico.
- (ii) No hay evidencia de que al incluir específicamente dichas variantes proporcione un anticuerpo anti BCMA con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de **D1**.
- (iii) Determinar el grado de desaminación de un anticuerpo ya está divulgado en **D3**.
- (iv) Las reivindicaciones dependientes de la solicitud (2-8) no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la reivindicación 1.

En consecuencia, el examinador afirma que una persona versada en la materia podría tomar la composición divulgada en **D1** y determinar las variaciones de desaminación de

anticuerpos monoclonales como lo sugiere **D3**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1 de esta solicitud.

- Reivindicaciones 1-19

En este aspecto, el examinador considera que **D2** es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende un anticuerpo anti BCMA caracterizado por la cadena pesada de SEQ ID N° 55 y la cadena ligera de SEQ ID N° 63 (Pág. 7, párr. [0135]; pág. 8, párr. [0142]), donde este anticuerpo puede presentar variantes relacionadas con la sustitución, delección o adición de aminoácidos (Pág. 12, párr. [0188]).

Adicionalmente el examinador señala que:

- (i) La única diferencia entre **D2** y la reivindicación 1 de esta solicitud consiste en que el anticuerpo anti BCMA presenta variantes tipo desaminación, oxidación, delección de aminoácidos, conversión de asparagina a ácido aspártico.
- (ii) No hay evidencia de que al incluir específicamente dichas variantes proporcione un anticuerpo anti BCMA con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de **D2**.
- (iii) Determinar el grado de desaminación de un anticuerpo ya está divulgado en **D3**.
- (iv) Las reivindicaciones dependientes de la solicitud (2-19) no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a la reivindicación 1.

En consecuencia, el examinador afirma que una persona versada en la materia podría tomar la composición divulgada en **D2** y determinar las variaciones de desaminación de anticuerpos monoclonales como lo sugiere **D3**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1 de esta solicitud.

Frente a lo anterior, me permito aclarar que la combinación de las enseñanzas divulgadas en los documentos **D1**, **D2** y **D3**, no permiten que un experto en el estado del arte llegue a la invención desarrollada en esta solicitud junto con todas las características que la componen. Tal y como me permito sustentar a continuación:

♦ Características esenciales de la composición divulgada en la reivindicación 1 de la solicitud de patente

Inicialmente, me permito señalar que **la reivindicación 1 modificada** se lee como sigue: *“Una composición que comprende una variante isomerizada de un anticuerpo anti-BCMA, en donde la variante isomerizada comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada de SEQ ID NO: 9 o 11 y una secuencia de aminoácidos de cadena ligera de SEQ ID NO: 10; en donde la composición comprende 0,1-25 % de isoaspartato (iso-D) de variante isomerizada en la posición 103 en CDRH3 de la cadena pesada, en base a una*

cantidad total de 100 % de anticuerpo en la composición". Esto quiere decir que, dicha reivindicación ahora está dirigida a una composición que comprende una variante isomerizada específica del anticuerpo anti-BCMA.

En este sentido, es importante señalar que, aunque las variantes son componentes activos de la composición, realizar un enfoque para minimizarlas implicaría:

- (i) Una gran elevación del costo.
- (ii) Un aumento considerable en el tiempo de producción de los anticuerpos terapéuticos.

Dichas implicaciones también se verían reflejadas al momento de administrar el tratamiento sustancial a los pacientes, ya que se retrasaría significativamente dicho proceso.

Ahora, me permito señalar que la presente solicitud en lugar de intentar eliminar todas las variantes posibles, opto por quedarse solo con aquellas variables claves que si aparecieran podrían afectar la función (conocidas en el estado del arte como "*critical quality attributes*" o "CQAs"), y se determinó en qué nivel específico cada una de estas variantes se considera en un nivel aceptable para un anticuerpo terapéutico, sin causar un efecto perjudicial sobre la salud.

♦ **La materia divulgada en la reivindicación 1 no es obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3**

Finalmente, para hacer énfasis en porque mediante estos documentos no es posible llegar al objeto de la presente invención, me gustaría recalcar que la determinación y provisión de las posiciones clave de las variantes que se pueden formar junto con los niveles específicos que se pueden tolerar, mientras se mantiene una composición terapéutica funcional, es el concepto inventivo que subyace a la invención reivindicada.

Dicho esto, me permito señalar que no es posible predecir *a priori* que variantes son relevantes y el nivel requerido de control o rango tolerado para cada una de dichas variantes. Por lo tanto, ninguno de los documentos citados puede divulgar o sugerir una composición que comprenda las cantidades optimizadas y especificadas de variantes mencionadas en las reivindicaciones de la presente invención.

Con relación a lo anterior, se puede concluir que, si bien los documentos **D1, D2 y D3** divulgan características dentro del mismo estado del arte, no es posible asumir que un experto estaría motivado a tomar las enseñanzas de dichos documentos para llegar al objeto de la presente invención ya que no es posible predecir *a priori* los resultados que se obtendrían.

Por lo tanto, ni **D1** ni **D2** ni **D3** divulgan la información necesaria para que una persona versada en el arte pueda tomar sus enseñanzas para obtener la composición tal y como se reclama en esta solicitud.

Con todo lo mencionado anteriormente se ha demostrado que la materia reclamada cumple con el requisito de nivel inventivo tal como se establece en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. 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° **7717**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **145 a 146** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **15 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por la modificación mencionada se efectuó a través de la plataforma SIPI.

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

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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