

P- 2023/25343

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2023/0018468**

Solicitud de patente a nombre de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED., domiciliada en Osaka, Japón, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **12394** notificado electrónicamente el 17 de julio de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de veinte (20) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 3 de noviembre de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1. Se modificó la reivindicación 1 con el fin de hacer referencia a "una" secuencia CDR de región variable de cadena pesada y ligera en lugar de "un" CDR.
- 1.2. Se modificó la reivindicación 8 con el fin de hacer referencia a que la reivindicación depende de "*cualquiera de las reivindicaciones 1-7*".
- 1.3. Se incluyó la reivindicación 10 con el fin de reclamar los dos pares de secuencias que caracterizan los dominios variables pseudo pesados y ligeros. Dicha reivindicación se sustenta en el párrafo [0211] de la página 42 de la descripción.

- 1.4. Se modificó las antiguas reivindicaciones 13 a 15 (nuevas reivindicaciones 14 a 16), para reclamar "*una proteína*" en lugar de "*un polipéptido*" de conformidad con la materia que reclama la reivindicación 1 de la cual dependen.

2. Título

El examinador indica que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

Al respecto, me permito señalar que el solicitante desea mantener el título actual, toda vez que éste sí se relaciona clara y directamente con el objeto descrito en la solicitud. En vista de lo anterior, amablemente solicito que se reconsidere la objeción al respecto.

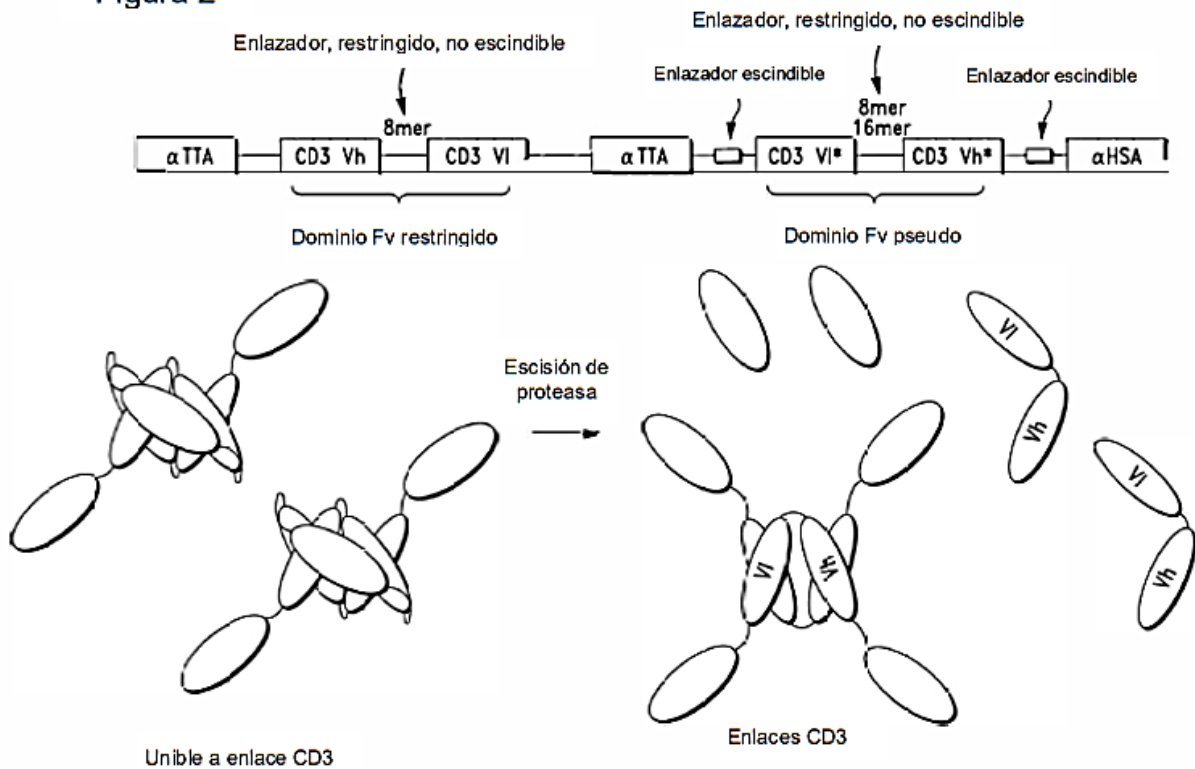
3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la aclaración dada en los argumentos que se presentan a continuación, quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 3.1** El examinador objeta la reivindicación independiente 1, porque no define la proteína en términos de sus características técnicas esenciales. Puntualmente, el examinador considera que se debe incluir el antígeno específico de tumor humano (TTA) del primer y segundo dominio de unión a antígeno (sdABD), las SEQ ID NO de las 6 CDRs del primer dominio de unión a antígeno CD3 y las SEQ ID NO de los pseudo dominios de Fv, el SEQ ID NO del tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana; y (v) el tipo de enlazador restringido presente en el dominio Fv restringido de conformidad con lo establecido en la descripción.

En relación con la presente objeciones, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con el examinador. Esto debido a que las estructuras aquí divulgadas se basan en la configuración novedosa de moléculas que son selectivamente activables tal como reclama la Figura 2 de la presente solicitud. La cual se incluye a continuación:

Figura 2



Por ende, es posible afirmar que la reivindicación 1 está definida estructuralmente a lo largo de la descripción y, por ende, provee un sustento suficiente para otorgarle claridad a la estructura proteínica tal como se reclama en esta reivindicación. Basado en esto, una persona versada en la materia entendería la estructura de las proteínas reclamadas.

Además, las características técnicas esenciales de la proteína reivindicada no residen en las secuencias de cada componente, sino en su configuración para permitir una conformación tanto inactiva como activa.

Por consiguiente, la proteína reivindicada, en su estado inactivo, tiene el primer dominio variable pesado y el primer dominio variable pseudo ligero asociados intramolecularmente para formar una Fv inactiva que no se une a CD3; y en el que el primer dominio variable ligero y el primer dominio variable pseudo pesado se asocian intramolecularmente para formar otro Fv inactivo

que no se une a CD3. De ahí que la solicitud muestra que las proteínas reivindicadas muestran interacciones intramoleculares estables, independientes de la concentración (véase [0025]; [00153] de aplicación inmediata; También se describe en Lgawa et al., 2010).

Las asociaciones intramoleculares también previenen la formación intermolecular de Fvs activas de unión a CD3 antes de la activación proteolítica en el microambiente tumoral, reduciendo así el reclutamiento y la activación prematuros o fuera del objetivo de las células T CD3 (véanse los párrafos [0025]; [0061]; [0062] de la presente solicitud) contribuyendo así a reducir efectos no deseados o fuera del objetivo de la invención.

Una vez que las proteínas reivindicadas en su forma inactiva se dirigen a un tumor a través de sus dominios anti-TTA y entran en el microambiente tumoral, las moléculas se someten a un evento de escisión proteolítica tras el cual se reorganizan en proteínas activas.

A lo largo de las figuras de la presente solicitud, los ejemplos de la proteína reivindicada, incluso con diferentes sdABD-TTA, muestran la importancia de la estructura, como se revela en la reivindicación 1, en lugar de las secuencias específicas de cada componente. Específicamente, las figuras 28A y 28B muestran que Pro140 tiene una fuerte capacidad de destrucción tumoral *in vivo* en dos modelos de cáncer de ratón. De manera similar, las figuras 35 y 44 muestran que Pro186 y Pro312 tienen una fuerte capacidad de destrucción tumoral en modelos de cáncer en ratones *in vivo*. Además, las figuras 31 y 32 muestran ensayos de citotoxicidad celular dependiente de células T (TDCC) en los que Pro186 y Pro187, cuando se escinden, tienen una fuerte capacidad de destrucción tumoral. Igualmente, en la figura 38 y 39, en la que Pro186 y Pro189 tienen capacidades similares de destrucción de tumores *in vitro* y Pro186 y Pro262 tienen capacidades similares de destrucción de tumores *in vitro*, respectivamente. Las figuras 46, 47 y 49 muestran las actividades de las construcciones de proteínas (Pro225, Pro226 y Pro373), dentro del alcance de las reivindicaciones, en una prueba de condicionalidad (unión a CD3) y un ensayo TDCC. Las figuras 46 y 47 muestran que las construcciones (Pro225 y Pro373) según la reivindicación 1 cuando se escinden tienen una fuerte unión a CD3. La Figura 49 muestra que el constructo reivindicado (Pro226) tiene una fuerte capacidad de matar células T cuando se escinde. Además, las figuras 53A, 53B, 54A y 54B muestran que Pro199 y Pro200 tienen una fuerte capacidad de destrucción de tumores en modelos *in vitro* de cáncer utilizando células HT-29 y células LoVo.

Por lo tanto, los componentes citados en la reivindicación 1 definen las características técnicas estructurales y funcionales esenciales completas de las proteínas reivindicadas.

Adicionalmente, cada componente de la construcción proteica, es decir, los componentes (a)-(i) están definidos por un dominio cuya estructura se entiende comúnmente en la técnica y/o se describe en la descripción. Además, la reivindicación especifica el orden de los terminales N a C de los componentes (a)-(i).

Para brindar una mayor claridad, el solicitante ha decidido señalar la definición/descripción de los términos en la descripción a continuación:

- En los componentes a) y e), el término "sdABD" se define en el párrafo [00137] de la descripción como un dominio de unión al antígeno que solo tiene tres CDR, generalmente basado en la tecnología de anticuerpos camélidos. Además, el término "sdABD-TTA" se define en el párrafo [00137] de la descripción como sdABD que se unen a TTA. Además, los componentes (a) y (e) definen las secuencias del sdABD-TTA como comprendidas en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 o 33. Estas secuencias son sdABD-TTAs dirigidas a B7H3, véanse, por ejemplo, las FIGs. 5B y 5C.
- El término "enlazador de dominio" se define en el párrafo [00129] de la descripción como una secuencia de aminoácidos que une dos dominios como se describe en este documento. Los enlazadores de dominio pueden ser enlazadores escindibles, enlazadores no escindibles, enlazadores no escindibles, enlazadores scFv, etc. La descripción también proporciona ejemplos de enlazadores adecuados que se pueden usar como enlazadores de dominio. En ese sentido, una persona versada en la materia entendería el significado de un "enlazador de dominio".
- El término "enlazador escindible" se define en el punto [00130] de la descripción como una secuencia de aminoácidos que puede ser escindida por una proteasa, preferiblemente una proteasa humana en un tejido enfermo. El párrafo [00130] proporciona además las características estructurales comunes de un enlazador escindible. En las Figuras 5 y 6 se ejemplifican numerosos enlazadores escindibles y sus secuencias. En ese sentido, una persona versada en la materia entendería el significado de un "enlazador escindible".
- El término "enlazador no escindible restringido" se define en el párrafo [00133] de la descripción como un polipéptido corto que une dos dominios como se describe en este documento de tal manera que los dos dominios no pueden interactuar significativamente entre sí, y que no es escindido significativamente por las proteasas humanas en

condiciones fisiológicas. En el párrafo [00132] se describe que se trata de un enlazador "restringido", en general de menos de 10 aminoácidos de longitud. En ese sentido, una persona versada en la materia entendería el significado del término enlazador no escindible restringido.

- Los términos "dominio pesado variable" y "dominio ligero variable" se definen en los párrafos [00110] y [00111] y se refieren a las regiones variables de las inmunoglobulinas tal como se entienden comúnmente en el estado del arte.
- El término "dominio Fv restringido" se define en el párrafo [00134] de la descripción como un dominio Fv que comprende un dominio pesado variable activo y un dominio ligero variable activo, enlazados covalentemente con un enlazador restringido (es decir, una secuencia de aminoácidos en general de menos de 10 aminoácidos de longitud, como se describe en el párrafo [00133]). El párrafo [00134] describe además que los dominios variables activos pesados y ligeros no pueden interactuar intramolecularmente para formar un Fv activo que se una a un antígeno. Los párrafos [00200]- [00205] proporcionan además ejemplos de estructuras de dominios Fv restringidos. De ahí que una persona versada en la materia comprendería las características estructurales del dominio Fv restringido y su actividad.
- Los términos "dominio pesado pseudo variable" y "dominio ligero pseudo variable" serían entendidos por un experto en la materia como dominios pesados variables y dominios ligeros variables en los que los CDR no forman dominios de unión al antígeno cuando se asocian a sí mismos, por ejemplo, véase el párrafo [00111] de la descripción.
- El término "pseudo dominio Fv" se define en el párrafo [00135] como un dominio que comprende un dominio pesado de variables pseudo o inactivas o un dominio ligero de variables pseudo o inactivas, o ambos, enlazado mediante un enlazador de dominio (que puede ser escindible, restringido, no escindible, no restringido, etc.). Las características estructurales de los "pseudo dominios Fv restringidos" se describen con más detalle en los párrafos [00206]-[00211]. En el párrafo [00124] se describe además que un pseudo Fv puede ser un par VH/iVL, un par iVH/VL o un par iVH/iVL.
- El término "Fv inactivo" se refiere a un Fv que contiene un "VH inactivo" y/o un "VL" inactivo. En el párrafo [00124] se describe que los dominios «VH inactivo» y «VL inactivo» se forman por mutación de una secuencia VH o VL de tipo salvaje, como se describe más

detalladamente a continuación. El párrafo [00124] establece además que las mutaciones dentro de CDR1, CDR2 o CDR3 de VH o VL pueden dar lugar a VH inactivo y VL inactivo, y además proporciona una mutación específica, que incluye la colocación de un enlazador de dominio dentro de CDR2, formando así un dominio de "VH inactivo" o "VL inactivo". Un experto en la materia, combinado con el conocimiento común sobre la estructura de anticuerpos relacionados con VH, VL y los CDR, comprendería la estructura de un inactivo o Fv.

Adicionalmente, el solicitante proporciona una descripción de los constructos tal como se reivindican actualmente en los párrafos [00232]- [00250]. Por lo tanto, una persona versada en la materia, con un conocimiento técnico común sobre los dominios de unión al antígeno y en vista de la descripción y ejemplificación detallada en la descripción, comprendería la estructura de las proteínas reivindicadas.

Finalmente, es deseo del solicitante resaltar que la estructura de la reivindicación independiente 1, en la que se incluye solo la SEQ ID NO para el primer y segundo dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD), fue suficiente para definir la invención y delimitar el alcance de la solicitud parental NC2020/0004288, la cual fue aceptada y concedida por el examinador el pasado 31 julio 2023 en la Resolución 44137.

En consecuencia, el solicitante respetuosamente solicita que se dé por superada la presente objeción.

3.2 Por otra parte, el examinador objeta la reivindicación 1 porque carece de sustento en la descripción debido a que define la proteína sin incluir la totalidad de características técnicas esenciales que desde la perspectiva del examinador se pueda delimitar adecuadamente el alcance de la invención. En ese sentido, la proteína abarca un sinnúmero de estructuras que no parten de una razonable generalización de la evidencia suministrada en la descripción.

El solicitante en este sentido manifiesta respetuosamente su desacuerdo con el examinador. Como se discutió anteriormente, cada componente de la reivindicación 1 está definido estructuralmente por la descripción.

Como se ha comentado anteriormente, las reivindicaciones anexas a este memorial están definidas estructuralmente. Cada componente de la construcción de proteína, es decir, los

componentes (a)-(i) están definidos por un dominio cuya estructura se entiende comúnmente en la técnica y/o se describe en la descripción. Además, las figuras descritas anteriormente muestran un apoyo funcional para la proteína reclamada, siendo estas las características técnicas esenciales para delimitar la invención a partir de una razonable generalización de la materia reclamada.

Por lo tanto, una persona versada en la materia, con un conocimiento técnico común sobre los dominios de unión a antígenos y en vista de la descripción/ejemplificación detallada en la presente solicitud, comprendería la estructura de las proteínas reivindicadas y podría reproducirlas sin que esto implique un esfuerzo inventivo de su parte o un proceso experimental de prueba y error.

En ese sentido, amablemente se solicita tener en cuenta los argumentos aquí presentados y la evidencia suministrada en la descripción con el fin de dar por superada la presente objeción.

3.3 Por otra parte, el examinador objeta la reivindicación 8 por carecer de claridad y sustento en la descripción dado que esta presenta errores de redacción al mencionar que dicha reivindicación depende de "cualquiera de las reivindicaciones 1, (...)". En ese sentido sugiere corregir las reivindicaciones de las que depende de manera que hagan referencia en singular a la reivindicación 1.

Al respecto el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador, pero únicamente con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 8 con el fin de hacer referencia a que dependen de "*cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7*". En ese sentido, es posible dar por superada la presente objeción.

3.4 Por último, el examinador objeta las reivindicaciones 13 a 15 por carecer de claridad dado que estas hacen referencia al polipéptido de la reivindicación 1, sin embargo, la reivindicación 1 hace referencia a una proteína. Por ende, amablemente el examinador solicita que se allegue las aclaraciones o modificaciones pertinentes.

Con el fin de contribuir a dar continuidad al proceso, el solicitante amablemente ha decidido remplazar el término polipéptido con proteína de manera que concuerde con la materia que reclama la reivindicación 1. En ese sentido es posible dar por superada la presente objeción.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

4. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

En este sentido, el examinador señala que la materia tal como se encuentra reclamada en el capítulo reivindicatorio busca proteger un sinnúmero de estructuras de proteína que no se encuentran sustentadas por la evidencia suministrada en la descripción. De ahí que el examinador sugiere realizar una restricción de manera que se proteja múltiples construcciones de proteínas de unión en los formatos de anticuerpos 1 a 4 (Proteínas Pro225 (SEQ ID NO:147), Pro226 (SEQ ID NO:148), Pro359 (SEQ ID NO:173), Pro373 (SEQ ID NO:257), Pro374 (SEQ ID NO:258), Pro479 (SEQ ID NO:181), Pro480 (SEQ ID NO:182) y Pro495 (SEQ ID NO:183), las cuales comprenden un dominio de unión al antígeno B7H3 y se caracterizan por secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.).

Al respecto me permito resaltar lo discutido en detalle en la sección 3. Claridad y concisión en las reivindicaciones, en donde se demuestra que las construcciones reivindicadas están definidas estructuralmente y están soportadas en la descripción.

Por lo tanto, una persona versada en la materia, basado en la evidencia suministrada en la descripción, sería capaz de ejecutar la invención divulgada.

Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

5. Nivel inventivo

El examinador ha indicado que las reivindicaciones a 19 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 (WO2016046778) y D2 (WO2016156570).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

El análisis del examinador

El examinador señala que el documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una proteína con características estructurales similares a las que se reclaman en la presente invención. Puntualmente, dicha proteína comprende:

- (a) una o más cadenas polipeptídicas que se unen a una célula diana;
- (b) una o más cadenas polipeptídicas que se unen a una célula efectora;
- (c) un tercer polipéptido; y
- (d) un enlazador que comprende un sitio de escisión de proteasa que enlaza el tercer polipéptido de (c) con el resto de la proteína;

en el que la proteína se une a una célula diana de forma más eficaz o la proteína se une a una célula efectora de forma más eficaz cuando el sitio de escisión de la proteasa se escinde esencialmente por completo en comparación con la unión observada cuando el sitio de escisión de la proteasa no está escindido

Ahora, es importante resaltar que el examinador reconoció que la principal diferencia entre la proteína biespecífica del documento D1 y la proteína de la presente invención es que la proteína reclamada comprende un primer y un segundo sdABD-TTA de SEQ ID NO: 29 o 33, y un pseudo dominio Fv restringido que comprende: i) un primer pseudo dominio variable ligero; ii) un enlazador no escindible (NCL); y iii) un primer pseudo dominio variable pesado. Además, dicha proteína se caracteriza por un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana.

Sin embargo, se considera que tal diferencia no está asociada a un efecto técnico, ya que la solicitud no ha definido la proteína a partir de todas sus características técnicas esenciales, lo que dificulta el poder asociar dicho efecto técnico con todas las variantes estructurales que abarca el alcance dado en las reivindicaciones.

Asimismo, el examinador menciona que el documento D2 ya divulgaba incluir en una proteína biespecífica, un tercer dominio de unión a antígeno de dominio único que se une específicamente a la albumina sérica humana para extender la vida media de dicha molécula de unión en suero. Además, el examinador resalta que el documento D2 reclama una fusión entre dos anticuerpos, en donde el segundo anticuerpo presenta un 96.5% de identidad y 100% de cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45 que representa el dominio de extensión de vida media reclamado en la presente solicitud.

Por lo tanto, el examinador considera que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un tercer dominio de la proteína tal como lo sugiere D2 en la proteína divulgada en D1, haciendo que la materia reclamada fuese obvia.

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo citado

En este sentido, es deseo del solicitante manifestar su desacuerdo con la opinión del examinador.

Estructuralmente, las proteínas reivindicadas tienen al menos las siguientes características citadas en las reivindicaciones que no están presentes en las construcciones proteicas divulgadas en D1:

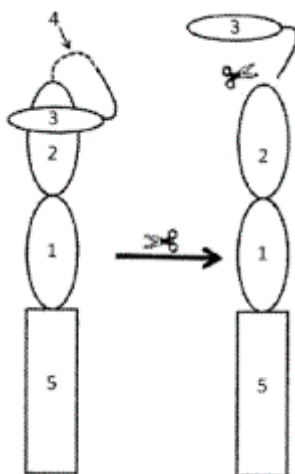
- i) Un enlazador restringido situado entre un dominio ligero variable y un dominio pesado variable que impide la formación de un Fv entre el dominio ligero variable y el dominio pesado variable,
- ii) la inclusión de un segundo dominio único de unión al antígeno,
- iii) la inclusión de un pseudo dominio Fv que no se une a CD3, o
- iv) un tercer dominio de unión al antígeno de un solo dominio que se une a la albúmina sérica humana colocada en el lado opuesto de un enlazador escindible, como se recita en la reivindicación independiente 1.

Además, la configuración descrita anteriormente en la sección "Claridad" es inventiva sobre D1. Las construcciones polipeptídicas divulgadas en D1 (por ejemplo, como se muestra en la

Figura 1 de WO2016046778, reproducida a continuación) poseen una marcada diferencia con la proteína reclamada ya que:

- i) contiene un único dominio Fv CD3, en el que la cadena ligera variable y la cadena pesada variable no están unidas por un enlazador restringido y deben interactuar para formar un par VL/VH que se una específicamente a un antígeno CD3;
- ii) no contiene un polipéptido que tenga dos sdABDs;
- iii) no contiene un Pseudo Dominio Fv; y
- iv) no contiene un dominio de extensión de vida media situado en el lado opuesto de un enlazador escindible como un sdABD.

Figura 1 de D1



Además, una persona versada en la materia basado en las enseñanzas de D1, no llegaría a la invención inmediatamente reivindicada modificando el polipéptido de D1 para:

(a) incluir un enlazador restringido colocado entre el dominio ligero variable y el dominio pesado variable o

(b) para inactivar el enlace a CD3 Fv para formar un pseudo dominio Fv que no se une a CD3,

Por el contrario, dichas modificaciones habrían hecho que el polipéptido de D1 no fuera satisfactorio para el propósito previsto. Del mismo modo, no existía ninguna motivación para modificar las enseñanzas de D1 incluyendo un pseudo dominio Fv, ya que tal modificación no tendría las propiedades de la proteína reclamada en la presente invención.

Por su parte, la sección "Componente 2 y moléculas de células efectoras" (páginas 24-25) de D1 establece en la página 24, líneas 23-24, que:

"El componente 2 puede unirse a una molécula de célula efectora. Puede comprender una región VH y una región VL. En algunas realizaciones, el Componente 2 puede

comprender una región VH o VL, que, por sí sola, puede unirse a la molécula de la célula efectora."

Además, en la página 25, líneas 4-5, D1 menciona:

"En algunas realizaciones, un PABP debe unirse a una cadena CD3s humana".

Por lo tanto, el componente 2 de la construcción de D1 puede ser un Fv anti-CD3 en el que el dominio pesado variable y el dominio ligero variable deben interactuar para unirse a la molécula de célula efectora CD3.

En este punto se desea resaltar que, en la presente invención, el uso de un enlazador restringido es ventajoso al proporcionar una mayor selectividad tumoral. Sin estar limitado por la teoría, se cree que la mayor selectividad tumoral resulta de excluir la asociación de un par VH/VL competente para unirse específicamente a CD3 hasta que el polipéptido se localice en el microambiente tumoral, véanse, por ejemplo, los párrafos [00086], [00088], [00145] y [00180] de la descripción. En el microambiente tumoral hay un aumento de la actividad proteolítica que causa la escisión de la proteína reclamada instantáneamente, liberando así el dominio variable pseudo ligero y el dominio variable pseudo pesado ubicados en el lado opuesto del enlazador escindible en relación con el dominio ligero variable y el dominio pesado variable. Esto permite que la variable activa de dominio ligero y la variable de dominio pesado se emparejen con los correspondientes dominios pesados variables y dominios ligeros variables, respectivamente, presentes en una segunda proteína escindida. Esto evita la toxicidad no deseada de las células no tumorales, que pueden tener antígenos dirigidos al tumor en su superficie celular.

No hay enseñanzas ni motivaciones para modificar el polipéptido de D1 mediante el uso de un enlazador restringido para unir el VL y el VH del componente 2. De hecho, mediante el uso de un enlazador restringido para unir el VL y el VH del componente 2 de D1, el constructo ya no sería capaz de unirse y reclutar CD3 a una célula tumoral, debido a que el enlazador restringido impide que el VL y el VH se unan. Por lo tanto, tal modificación no sería contemplada por una persona versada en la materia, ya que haría que el polipéptido de D1 fuera insatisfactorio para su propósito previsto: la unión y el reclutamiento de CD3 a una célula tumoral. Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría concebido fácilmente la invención como considera el examinador.

Además, la reivindicación 1 reclama una proteína que comprende un pseudo dominio Fv que no se une a CD3. Mientras que D1 revela un polipéptido que tiene un solo dominio Fv CD3 que se une específicamente a un antígeno CD3, como se ve en la FIG. 1 (reproducida previamente en este documento).

El dominio variable pseudo ligero y el dominio variable pseudo pesado del dominio pseudo Fv permiten llevar a cabo una unión intramolecular para los dominios pesado y ligero variables, respectivamente, del dominio Fv restringido de la proteína aquí reclamada. La inclusión de un enlazador restringido entre los dominios VH y VL de cualquiera de los dominios Fv restringido y pseudo Fv, o ambos, promueve la asociación intramolecular del dominio variable ligero del dominio Fv restringido y el dominio variable pseudo pesado del dominio pseudo Fv, y la asociación intramolecular del dominio variable pesado del dominio Fv restringido y el dominio variable del dominio pseudo Fv. Esto ocurre porque el VL y el VH de los respectivos dominios Fv, que contienen un enlazador restringido, impiden su asociación para formar un dominio Fv. La solicitud muestra que las proteínas reivindicadas muestran interacciones intramoleculares estables e independientes de la concentración (véanse los párrafos [0025]; [00153] de la presente solicitud; También se describe en Lgawa et al., 2010).

Como se mencionó anteriormente, las asociaciones intramoleculares también previenen la formación intermolecular de Fvs activas de unión a CD3 antes de la activación proteolítica en el microambiente tumoral, reduciendo así el reclutamiento y la activación prematuros o fuera del objetivo de las células T CD3 (ver párrafos [0025]; [0061]; [0062] de la presente solicitud).

El uso de un pseudo dominio Fv permite además una disminución de la toxicidad. En el párrafo [0088] de la presente descripción se establecía que *"debido a los CDRs "inertes" del pseudo dominio, los ABDs resultantes no se unirán a CD3, evitando así toxicidades fuera del objetivo"*.

Por lo tanto, no hay ninguna enseñanza o motivación para modificar el polipéptido como se describe en D1 para incluir un dominio pseudo Fv. Un pseudo dominio Fv no serviría para nada en el polipéptido revelado de D1, ya que el pseudo dominio Fv no funcionaría para evitar los socios de unión intramoleculares para el dominio VH y VL del componente 2 de D1. Además, una persona versada en la materia no habría contemplado el uso de un pseudo dominio Fv en el contexto del polipéptido de D1. Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría concebido fácilmente la invención como se afirma al instante.

D1 no enseña una construcción en la que el dominio de extensión de vida media se escinde cuando la construcción está activa. Más bien, la FIG. 1 (reproducción arriba) de D1, enseña un polipéptido con un dominio de extensión de vida media (es decir, el componente 5 de la FIG. 1 de D1) colocado en el mismo lado del enlazador escindible que el dominio de unión al antígeno de cadena simple (es decir, el componente 1 de la FIG. 1 de D1). Cuando se activa, el enlazador escindible del polipéptido de D1 se escinde y el dominio de extensión de la vida media (es decir, el componente 5 de la figura 1 de D1) permanece unido al dominio de unión al antígeno de cadena única (es decir, el componente 1 de la figura 1 de D1). Sin embargo, puede ser beneficioso tener el dominio de extensión de la vida media disociado del dominio de unión al antígeno de cadena única del polipéptido de D1.

Así mismo, el tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana (dominio de extensión de la vida media) de las presentes reivindicaciones, al estar situado en el lado opuesto del enlazador escindible a ambos sdABD-TTA, evita la toxicidad inespecífica en caso de que el constructo se disocie de la superficie de la célula tumoral. Específicamente, como los constructos que se unen a los antígenos de la superficie de las células tumorales están en un proceso de equilibrio, una fracción de los constructos unidos se disociará de la superficie de la célula tumoral. Estas construcciones disociadas podrían potencialmente unirse al antígeno de superficie que está presente en las células no tumorales. Si bien esta unión inespecífica no es problemática cuando los polipéptidos están en su forma inactiva, cuando las construcciones están activadas, esta unión inespecífica puede dar lugar al reclutamiento de células T al tejido sano, creando una toxicidad no deseada.

Además, debido a que el dominio de extensión de la vida media (tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana) se elimina al activarse si una construcción activada se disocia de la superficie de una célula tumoral, su vida media será significativamente más corta en comparación con las construcciones inactivas de la presente invención o en comparación con las construcciones activadas de D1. Esto da como resultado una menor unión no específica de la proteína aquí reclamada y, por lo tanto, niveles más bajos de toxicidad. Por lo tanto, la ubicación del dominio de extensión de vida media en las presentes reivindicaciones, en el lado opuesto del enlazador escindible que el sdABD-TTA, proporciona un agente terapéutico más seguro.

Además, cuando la proteína activa, tal como se afirma en la presente invención, escinde el dominio de extensión de la vida media con el dominio pseudo Fv, se evitará la toxicidad fuera del objetivo a pesar del aumento de la vida media. Esto ocurre porque el pseudo dominio Fv es

inerte y no puede unirse a CD3, por lo tanto, cuando se escinde con el dominio de extensión de la vida media fuera del objetivo, se evitará la toxicidad a pesar del aumento de la vida media.

Así pues, una persona versada en la materia en ese momento no habría estado motivado para modificar el sistema polipeptídico único de D1 moviendo el dominio de extensión de la vida media al lado opuesto del enlazador escindible. D1 no reconoce la toxicidad potencial que podría ser causada por la disociación de las construcciones activadas de D1 de la superficie de la célula tumoral. Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría concebido fácilmente la invención como se reclama actualmente.

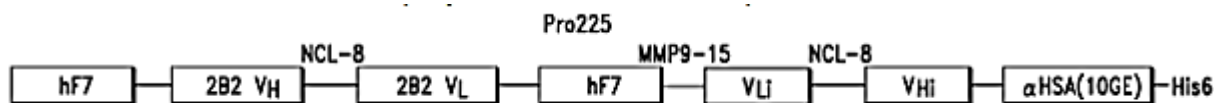
D2 no compensa las deficiencias de D1.

En ese punto es necesario resaltar que el examinador con sus afirmaciones reconoce que D2, no compensa las deficiencias de D1 ya que este se dirige a tal como lo describe el examinador a reclamar polipéptidos biespecíficos que se dirigen al receptor celular CD4, así como a un correceptor celular para el VIH. Estos polipéptidos se pueden utilizar para prevenir la entrada del VIH en las células humanas. D2 no revela los componentes de la invención reivindicada, ni tampoco una persona versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas de D2 para modificar el polipéptido de D1 que conduce a la invención reivindicada. En ese sentido podría incluso considerarse que la selección de dicho documento parte más del análisis retrospectivo que una selección que podría llevar a cabo una persona versada en la materia.

Sobre el efecto técnico de la invención

La proteína reivindicada tiene un claro efecto técnico asociado a las diferencias descritas anteriormente. Las figuras 45-49 muestran la construcción de la proteína, tal como se muestra en la reivindicación 1, que se dirige a las células cancerosas que expresan B7H3 (células HT29) con la verificación de su actividad utilizando un ensayo de citotoxicidad celular dependiente de células T (TDCC) y una prueba de condicionalidad (unión a CD3), como se describe a continuación. Las figuras 45 y 48 muestran cada una un ejemplo no limitativo de la estructura de la proteína, tal como se reivindica en la reivindicación modificada 1 (véase la figura 45 de la presente solicitud, reproducción más abajo), con un sdABD-TTA que se une a B7H3 (representado como hF7).

FIGURA 45



Como se describió anteriormente, las Figuras 46, 47 y 49 describen las actividades de las construcciones de proteínas (Pro225, Pro226 y Pro373), como se ve en la Figura 45 y la Figura 48, dentro del alcance de las reivindicaciones modificadas, en una prueba de condicionalidad (unión a CD3) y un ensayo TDCC. Las figuras 46 y 47 muestran que los constructos (Pro225 y Pro373) según lo afirmado en la reivindicación modificada 1 cuando se escinden tienen una fuerte unión a CD3. La Figura 49 muestra que el constructo reivindicado (Pro226) tiene una fuerte capacidad de matar células T cuando se escinde. Además, el examinador admite que Pro225, Pro226 y Pro373 muestran un efecto técnico al tener una "alta condicionalidad en comparación con el control, Pro295, es decir, el ensamblaje intramolecular demuestra una alta estabilidad, en la que, en ausencia de la proteasa, las construcciones desordenadas no tienen actividad (por ejemplo, no se forma un dominio de unión CD3 activo)".

Por lo tanto, la presente solicitud muestra el efecto técnico de demostrar una alta condicionalidad, una toxicidad disminuida y una fuerte capacidad de eliminación de tumores.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;

- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veinte (20) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones
- Recibo de pago por concepto de 1 reivindicación adicional.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una proteína que comprende, de N- a C-terminal:

a) un primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA) que comprende la secuencia de aminoácidos con SEQ ID NOs: 29 o 33;

b) un primer enlazador de dominio;

c) un dominio Fv restringido que comprende:

i) un dominio pesado variable que comprende una vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

ii) un enlazador restringido; y

iii) un dominio ligero variable que comprende una vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3;

d) un segundo enlazador de dominio;

e) un segundo sdABD-TTA que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 29 o 33;

f) un enlazador escindible (CL);

g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende:

i) un pseudo dominio variable ligero;

ii) un enlazador no escindible (NCL); y

iii) un pseudo dominio variable pesado;

h) un tercer enlazador de dominio; y

i) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

en donde dicho dominio pesado variable y dicho dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho dominio pesado variable y dicho pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero variable y dicho dominio pesado pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

2. La proteína de conformidad con la reivindicación 1, en donde el enlazador restringido es un enlazador no escindible restringido (CNCL).

5 3. La proteína de la reivindicación 1, en donde el enlazador restringido es un enlazador escindible restringido (CCL).

10 4. Una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho dominio pesado variable es N-terminal a dicho dominio ligero variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

5 5. Una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho dominio pesado variable es N-terminal a dicho dominio ligero variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

15 6. Una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho dominio ligero variable es N-terminal a dicho dominio pesado variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

20 7. Una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho dominio ligero variable es N-terminal a dicho dominio pesado variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

8. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que:

25 la vhCDR1 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62;

la vhCDR2 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63;

30 la vhCDR3 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64;

la vlCDR1 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO:50;

la vICDR2 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; y

el vICDR3 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52.

9. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que:

el dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61; y

el dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49.

10. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el pseudo dominio Fv comprende:

Un dominio variable pseudo ligero tal como se establece en la SEQ ID NO: 53 y

Un dominio variable pseudo pesado tal como se establece en la SEQ ID NO: 65; o

Un dominio variable pseudo ligero tal como se establece en la SEQ ID NO: 57 y

Un dominio variable pseudo pesado tal como se establece en la SEQ ID NO:69.

11. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque dicho dominio de extensión de vida media tiene la SEQ ID NO: 45 o SEQ ID NO: 142.

12. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque dicho enlazador escindible se escinde por una proteasa humana seleccionada del grupo que consiste en MMP2, MMP9, Meprin A, Meprin B, cathepsina S, cathepsina K, cathepsina L, GranzimaB, uPA, Kallikrein7, matriptasa y trombina.

13. La proteína de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:147 (Pro225), SEQ ID NO:148 (Pro226), SEQ ID NO:173 (Pro359), SEQ ID NO:257 (Pro373), SEQ ID NO:258 (Pro374), SEQ ID NO:181 (Pro479), SEQ ID NO:182 (Pro480), y SEQ ID NO:183 (Pro495).

14. La proteína de la reivindicación 1, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:147 (Pro225).

15. La proteína de la reivindicación 1, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:148 (Pro226).

5

16. La proteína de la reivindicación 1, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:183 (Pro495).

17. Un ácido nucleico que codifica una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

10

18. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 17.

19. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 18.

15

20. Un método para preparar una proteína que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 19 en condiciones en las que dicha proteína se expresa y recupera dicha proteína.

20



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2023/0018468
Recibo: 24-80473
Fecha: 08/10/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 1025996
CUS: 968801889

Patente PCT
PROTEÍNAS DE UNIÓN CONDICIONALMENTE ACTIVADAS RESTRINGIDAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
2	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	1	\$ 54,000	\$ 54,000
TOTAL					\$ 268,000