

LLOREDA · CAMACHO & CO

Señora

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 "ANTICUERPOS QUE SE FIJAN A GPRC5D" - Clase A61P 35/00 - Expediente número NC2022/0000803.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 3 de febrero de 2025, y a nuestra solicitud de prórroga del 29 de abril de 2025.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1312** en relación con el título de la solicitud, la claridad y soporte del capítulo reivindicatorio, suficiencia de la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

3.1. Modificaciones

Con el fin de superar las objeciones del examinador, es deseo del solicitante presentar una modificación al capítulo reivindicatorio como se explica a continuación:

- Se eliminaron las **reivindicaciones 2, 3 y 6** originalmente presentadas.
- Se eliminó la referencia al literal (a) en la **reivindicación 1** y se sustituyó la definición de las porciones de fijación al antígeno por sus regiones variables de cadena pesada y cadena liviana, incorporando la información de las reivindicaciones 2 y 3 originalmente presentadas.
- En la **reivindicación 18** (ahora reivindicación 15) se eliminaron las referencias a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos.
- En la **reivindicación 22** (ahora reivindicación 19) se sustituyó el término "célula huésped" por "línea celular", y se incluyeron las líneas celulares que se pueden escoger, según lo divulgado en la página 29 de la descripción.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **22 reivindicaciones**, que no representan ampliación alguna de la materia, cumpliendo así con los requisitos del artículo 34 de la Decisión Andina 486.

3.2. Claridad y soporte del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, en este respecto, el examinador indica lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara ni está sustentada en la descripción porque no se evidencia la obtención de anticuerpos que comprendan las combinaciones de CDRs reclamadas incluidas en cualquier región marco y únicamente se evidencia que el anticuerpo 6625 comprende las cadenas de SEQ ID NO: 122, 123, 124 y 125. Además, se le recuerda al solicitante que no sólo las CDRs, sino también las regiones marco contribuyen a la unión al antígeno. Por otra parte, la*

reivindicación no es clara porque se refiere solamente a un literal (a) sin hacer referencia a otros literales”.

Con respecto a esta objeción, atentamente señalo que la referencia al literal (a) fue eliminada de esta reivindicación.

Adicionalmente, me permito estar en desacuerdo con el examinador, pues las CDRs de las cadenas pesada y ligera corresponden a características técnicas esenciales de un anticuerpo y por lo tanto son una forma válida de caracterizarlo. Esto puede además encontrarse justificado en la Guía de Examen de Solicitud de Patentes Sobre Anticuerpos: “En este caso, como la reivindicación 1 incluye las características técnicas esenciales del anticuerpo anti-Tau que son las seis CDRs (...)”.

Sin embargo, me permito informar que la reivindicación ha sido modificada, por lo que la molécula de fijación al antígeno biespecífica está definida por las VH y VL de cada una de sus porciones de unión. En este sentido, se da esta objeción por superada.

- “La reivindicación 6 no está sustentada en la descripción”.

Al respecto, me gustaría señalar que la reivindicación 6 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

- “Las reivindicaciones 9 y 13 carecen de sustento porque mencionan que “(i) la segunda porción de fijación al antígeno se fusiona en el terminal C de la cadena pesada de Fab al terminal N de la cadena pesada de Fab de la primera porción de fijación al antígeno (...), o (ii) la primera porción de fijación al antígeno se fusiona en el terminal C de la cadena pesada

de Fab al terminal N de la cadena pesada de Fab de la segunda porción de fijación al antígeno (...)", pero no se evidencia que las cadenas pesadas de los Fab se fusionen y solamente hay sustento para el anticuerpo 6625 que tiene la estructura representada en la Fig. 3."

En relación con esta observación, me permito nuevamente estar en desacuerdo con la objeción del examinador. En las páginas 66-68 de la descripción es descrito que los componentes de la molécula de fijación al antígeno biespecífica se pueden fusionar entre sí en una variedad de configuraciones (lo cual es requerido para que la invención pueda tratarse de una molécula de fijación **biespecífica**, con dos o más porciones de fijación unidas).

También es mencionado en esta sección de la descripción las formas de fusión entre los componentes de la molécula que son mencionadas en las reivindicaciones 9 y 13 (que ahora corresponden a las reivindicaciones 6 y 10), las cuales son representadas en la figura 1 y en la figura 3 usando únicamente un anticuerpo específico de los ejemplos.

En este sentido, es evidente que la protección de una molécula de fijación al antígeno biespecífica implica la fusión de sus porciones de fijación para formar dicha molécula, y las reivindicaciones se refieren a formas de fusión definidas en la descripción y representadas en las figuras, por lo que solicitamos se de por superada esta objeción.

- "La reivindicación 17 no es clara porque menciona que el dominio Fc "comprende sustituciones de aminoácidos que reducen la fijación a un receptor Fc y/o la función efectora", que es un resultado a alcanzar y no define al anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución

propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado”.

En relación con la observación anterior, me permito señalar que, según la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad en el numeral 4.3.12. y la Guía de Examen de Solicitud de Patentes Sobre Anticuerpos (*“Por lo tanto, si la reivindicación independiente menciona todas las características técnicas esenciales de la invención y además hace referencia a resultados a alcanzar, o si estos últimos se encuentran en las reivindicaciones dependientes, no se objetará la información relativa a los resultados a alcanzar por Art. 30”*), los resultados a alcanzar pueden aparecer en una reivindicación siempre y cuando estos no definan la invención y estén acompañados de la característica técnica que sí la define.

En este sentido, la reivindicación 17 (que ahora corresponde a la reivindicación 14) sí define correctamente la invención al ser dependiente de todas las reivindicaciones que le preceden, en la que se describen sus características técnicas, por lo que la reivindicación objetada provee una delimitación adicional de la invención.

- “La reivindicación 18 no es clara ni está sustentada porque reclama secuencias al menos “95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %” idénticas a las mencionadas, pero no se evidencia en el capítulo descriptivo que se hayan explorado variantes de las secuencias señaladas que correspondan con los porcentajes de identidad reclamados”

En atención a esta objeción, me permito informar que las referencias a porcentajes de identidad fueron eliminadas de la reivindicación 18 (ahora

reivindicación 15), por lo que las secuencias están definidas únicamente por sus SEQ ID NOs.

- "La reivindicación 22 no es clara porque no define la célula huésped en términos de una línea celular, por lo que su alcance comprende cualquier tipo de célula, incluso aquellas que pueden dar lugar a un organismo completo, tal como una célula vegetal o una célula embrionaria, que correspondería a materia no patentable."

En relación con lo anterior, quiero resaltar que en la reivindicación 22 (ahora reivindicación 19) se sustituyó el término "célula huésped" por "línea celular", y se incluyeron las líneas celulares que se pueden escoger, según lo divulgado en la página 29 de la descripción.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial supera completamente las objeciones del examinador, puesto que es claro al definir la materia objeto reclamada, y está enteramente sustentado por las enseñanzas de la descripción, cumpliendo plenamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. DESCRIPCIÓN

El examinador alega que la descripción no divulga la invención de forma suficientemente clara y completa para que una persona con formación en la materia pueda ejecutarla.

Con respecto a lo anterior, por favor note que el capítulo reivindicatorio fue modificado, de tal manera que ya no se incluyen referencias a porcentajes de

identidad y todas las secuencias de aminoácidos están descritas por su SEQ ID NO. De acuerdo con la descripción y el listado de secuencias.

Adicionalmente, y como fue señalado en la objeción a la reivindicación 1, la molécula de fijación al antígeno biespecífica está ahora definida por las secuencias de VH y VL de cada porción de unión, por lo que la invención está definida de forma clara y tiene soporte en la descripción.

Por lo tanto, se cumple con lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486.

5. **TÍTULO**

En este respecto, el examinador considera que el título actual de la invención no refleja adecuadamente la materia reclamada en la descripción y en las reivindicaciones.

Teniendo en cuenta esto y atendiendo a la sugerencia del examinador, el título de la solicitud se modificó a "ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE FIJAN A GPRC5D Y A CD3".

6. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el examinador alega que las reivindicaciones **1 a 25** no son inventivas a la luz de los documentos WO2018017786 (**D2**) y US20160075785 (**D3**).

En este aspecto, el examinador considera que D2 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, puesto que se refiere a un

anticuerpo biespecífico con un sitio de unión a CD3 y un sitio de unión a GPRC5D, por lo que la única diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo biespecífico divulgado en D2 consiste en las secuencias de las CDRs de los dominios de unión a GPRC5D y CD3.

Sin embargo, no hay evidencia de que la inclusión de estas secuencias de CDRs proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba D2, y no es posible atribuir un efecto técnico a un anticuerpo definido únicamente por sus CDRs. En ese sentido, el examinador concluye que el problema técnico que se pretende resolver con la invención es proporcionar un anticuerpo alternativo modificando el conocido en D2, pero el documento D3 ya divulga la inclusión de secuencias de CDRs particulares en el dominio de unión de CD3 de un anticuerpo biespecífico dirigido a células cancerígenas.

Teniendo en cuenta estas observaciones, el examinador concluye que la solicitud carece de nivel inventivo.

Con respecto a estas afirmaciones, me permito primero indicar que la invención ahora está siendo definida por las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena liviana de cada porción de fijación al antígeno que compone la molécula biespecífica, por lo que el efecto técnico demostrado a continuación puede atribuirse sin duda y claramente al anticuerpo protegido en esta solicitud en la reivindicación 1.

Así, la descripción, ejemplos y figuras de la solicitud comprenden datos comparativos del anticuerpo biespecífico GCDB72 de D2 frente al anticuerpo de la presente invención. En la figura 18 se ilustra la potencia y eficacia mayor del anticuerpo 6625 en un ensayo de lisis de células tumorales en cuatro líneas celulares comparado con B72, y en la figura 19 se demuestra una potencia

superior del anticuerpo 6625 en la activación de linfocitos T autólogos frente a B72.

Adicionalmente, como se observa en la figura 21, a dosis elevadas, el B72 induce significativamente la activación de células T cuando se incubaba con muestras de médula ósea de donantes sanos (en ausencia de células GPRC5D positivas adicionales), lo que sugiere al menos cierta actividad independiente de la diana. Esta clara activación de linfocitos T dependiente de la concentración en la muestra de médula ósea con B72, pero no con 6624 o 6625 ilustra una potencial ventaja de seguridad de los anticuerpos de la invención en comparación con B72, cuando se usan a dosis mayores.

Por otro lado, y respecto al documento D3, esta incluye una porción de unión al antígeno CD3 similar pero no idéntica a la porción de unión a este antígeno definida en esta solicitud por las VH y VL con SEQ ID NOs: 104 y 105, respectivamente. Teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está limitada y consiste únicamente en la molécula de fijación al antígeno biespecífica que comprende dichas regiones variables, y que por tanto no hay posibilidad de que el alcance incluya ninguna otra secuencia, cualquier diferencia en los residuos de aminoácidos respecto al estado de la técnica puede tener incidencia en el efecto de los anticuerpos, por lo que dichas sustituciones no son obvias.

Teniendo en cuenta lo anterior, el anticuerpo definido en la reivindicación 1 sí tiene un efecto técnico sorprendente respecto al estado de la técnica más cercano, y las enseñanzas de D2 y D3 no motivarían a la persona versada en la materia a obtener la materia reclamada en las reivindicaciones modificadas, ni le darían una expectativa razonable de éxito de poder obtener las ventajas técnicas demostradas por el objeto de la invención, como se reportan en la descripción de la solicitud.

LLOREDA · CAMACHO & CO

En consecuencia, el objeto del capítulo reivindicatorio modificado sí es inventivo, cumpliendo con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y la presente objeción se puede dar por superada.

7. Anexo a este memorial, presento copia de las páginas **233 a 236** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1.** del presente memorial, constituido por **22 reivindicaciones**.

8. Adicional a esto, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se efectuó el día de hoy.

9. 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.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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