

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 10-014.090

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: “ANTICUERPOS ANTI-CD37
DERIVADOS DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL MURINO”**

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: COP2009/100001

RESPUESTA AL OFICIO No. 8199, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 026 DE FECHA 28 DE JUNIO DE 2016

(TERCER 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, y haciendo uso de la suspensión de términos provista en la Resolución no. 41324 del 24 de junio de 2016, mediante la cual se suspendieron los términos entre el 01 al 17 de julio, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 19 de julio de 2013 junto con mi respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se especifica que la célula anfitriona de la Reivindicación 9 se encuentra aislada.

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 inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que la Reivindicación 9 no es clara dado que no define apropiadamente el vector especificando la secuencia recombinante que éste contiene.

Adicionalmente, el Examinador señala que la Reivindicación 10 reclama una célula anfitriona lo cual puede entenderse como parte de un organismo completo, es decir, materia no patentable.

b- i) En relación con el vector de la Reivindicación 9, me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado. En este caso, dicho concepto inventivo abarca tanto los anticuerpos reclamados en las Reivindicaciones 1 a 5 y definidos estructuralmente, así como las moléculas de ADN de las Reivindicaciones 6 a 8 que codifican para dichos anticuerpos (se especifique su estructura o no, pero en este caso dichas moléculas tienen estructura definida), el vector de expresión usado, caracterizado únicamente porque comprende la molécula de ADN estructuralmente definida, la célula anfitriona que comprende tal vector, y composiciones que comprenden el anticuerpo.

Contrario a lo que expresa el Examinador, **no** es necesario especificar y definir estructuralmente la naturaleza de los vectores de expresión, puesto que su única característica esencial es permitir la producción de los anticuerpos mediante la inclusión de las secuencias de ADN de las Reivindicaciones 6 a 8. La persona medianamente versada en la materia entendería qué secuencia debe tener el vector para lograr la expresión del inserto de las secuencias de las Reivindicaciones 6 a 8, tal y como se menciona en la página 19 del Capítulo Descriptivo. Así, como el concepto inventivo desarrollado en la presente solicitud no solo comprende los anticuerpos o secuencias de ADN de las Reivindicaciones 1 a 8, sino también los vectores relacionados con dichos anticuerpos, el inventor tendría derecho a cualquier vector que lleve a su producción y no es necesario definirlo estructuralmente en las reivindicaciones.

En este sentido, también resulta relevante mencionar que las reivindicaciones no deben incluir elementos no esenciales, sino por el contrario, solamente aquellas características que distinguen la materia reclamada del arte previo. De hecho, incluir elementos específicos no esenciales en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto

inventivo desarrollado, y facilitaría que un competidor pueda aprovecharse del conocimiento generado por la invención sin incurrir en posibles actos de infracción, por medio de la modificación de características no esenciales, lo cual desdibuja por completo los propósitos del sistema de patentes.

En conclusión, definir estructuralmente el vector que comprende las moléculas de ADN de las Reivindicaciones 6 a 8 y que sirve para producir el anticuerpo de las Reivindicaciones 1 a 5 limitaría injustificadamente el derecho del inventor a reclamar la totalidad del concepto inventivo, por lo que, respetuosamente, difiero de la opinión del Examinador y mantengo la Reivindicación 9 tal como se encuentra desde mi respuesta al primer examen de fondo.

ii) Ahora bien, en cuanto a la célula anfitriona de la Reivindicación 10 llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en el cual se especifica que dicha célula se encuentra aislada. De hecho tal y como se muestra en la página 20 del Capítulo Descriptivo, las células anfitrionas disponibles corresponden con líneas celulares de eucariotas o células procariotas, es decir, células aisladas. Por lo anterior, considero superada la objeción del Examinador.

Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Examinador en su Examen de fondo con respecto a falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, y, por el contrario, éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

3. a- El Examinador señala que la presente solicitud no reviste nivel inventivo a la luz de las patentes WO2007/041635 (D4), US2005/0136049 (D5) y el artículo “*Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function*”¹ (D6). El Examinador utiliza a D5 y D6 para analizar el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 4, y a D5 y D4 para analizar el nivel inventivo de las Reivindicaciones 5 a 12.

De acuerdo con el Examinador, el arte previo más cercano a las Reivindicaciones 1 y 5 es D5 debido a que dicho documento divulga un anticuerpo monoclonal murino, mAbs G28-1, anti-CD37. Este anticuerpo produce apoptosis en células Ramos. El Examinador señala que las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de G28-1 tienen 100% de identidad y cobertura al compararlas con SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 4 de la presente invención. Así, la diferencia

¹ Lazar, GA. *et al.* (2006). Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *PNAS*, 103(11): 4005-4010.

entre el anticuerpo de divulgado en D1 y el anticuerpo de la presente invención consiste en la secuencias de las regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera que poseen sustituciones en las posiciones 236, 239 y 332. Esta diferencia produce una mayor actividad apoptótica y un incremento en la actividad ADCC del anticuerpo.

De acuerdo con lo anterior, el Examinador define el problema técnico resuelto por la presente invención así: *“¿cómo modificar las regiones constantes de cadena ligera y de cadena pesada del anticuerpo anti-CD37 G28-1 divulgado en el documento D5, para inducir una actividad apoptótica mejorada, e incrementar la actividad ADCC del anticuerpo?”*.

En relación con la Reivindicación 1, el Examinador señala que D6 divulga variantes de Fc que mejoran la actividad ADCC a diferentes niveles de expresión del antígeno, e incremental actividad ADCP. Las sustituciones relacionadas con dichas variantes son S239D/I332E y S239D/I332E/A330L que corresponden con las sustituciones realizadas en el anticuerpo reclamado en la presente invención. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia incluiría las sustituciones de las posiciones 239 y 332 en un anticuerpo junto con las secuencias de las regiones variables de D5 para llegar la invención reclamada en la Reivindicación 1 a 4.

En cuanto a la Reivindicación 5, el Examinador señala que D4 divulga variantes de la región Fc con las sustituciones S239D/I332E/G236A que mejoran la actividad ADCC y el efecto de apoptosis en diferentes tipos de células. Por lo tanto, la persona del oficio medianamente versada en la materia incluiría las sustituciones divulgadas en D4 en el anticuerpo de D5 para llegar así a la materia reclamada en la Reivindicación 5.

b- En primer lugar, vale la pena aclarar que las Reivindicaciones 1, 2 y 4 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclaman anticuerpos quiméricos que se unen a CD37 humano definido por:

- ✓ una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 2;
- ✓ una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 4;
- ✓ una región constante de cadena pesada de secuencia SEQ ID NO: 24, 28 o 32; y
- ✓ una región constante de cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 26, 30 o 34.

Adicionalmente, el anticuerpo reclamado en la Reivindicación 2 (que presenta las SEQ ID NO: 28 y 30 como regiones constantes de cadena pesada y ligera, respectivamente) tiene una combinación de sustituciones en las posiciones 236 y 332, donde dichas sustituciones son I332E y S239D, y el anticuerpo de la Reivindicación 4 (que presenta las SEQ ID NO: 32 y 34 como regiones constantes de cadena pesada y ligera, respectivamente) tiene una combinación de sustituciones en las posiciones 236, 239 y 332 donde dichas sustituciones son S239D, I332E y G236A. Así, los anticuerpos reclamados corresponden con los anticuerpos denominados A0, A2 y A4 en el Capítulo Descriptivo.

Ahora bien, con el fin de demostrar que los anticuerpos reclamados en la presente invención sí revisten nivel inventivo, realizaré el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². La Guía explica que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, consideraré a D5 como el arte previo más cercano a la invención en tanto éste divulga anticuerpos **murinos** con afinidad por varios antígenos de leucocitos tales como CD37, composiciones de los mismos y métodos para usarlos. En particular, D5 hace referencia al anticuerpo G28-1 anti-CD37 que proviene de *Mus musculus* (ratón).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Como lo he señalado en repetidas ocasiones durante el trámite de la presente solicitud, en particular en mi respuesta al segundo examen de fondo (en el que se comparó la presente invención con otro arte previo), el anticuerpo G28.1 (mencionado en D5 y señalado por el Examinador) proviene de *M. musculus*, esto es, **un ratón**, mientras que el anticuerpo de la presente invención es quimérico.

² Superintendencia de Industria y Comercio (2014). Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134

Por lo tanto, el anticuerpo G28-1 murino del arte previo no comprende secuencias de cadena ligera y pesada humanas. Un anticuerpo quimérico, como los de la invención, es un anticuerpo que posee dominios variables de origen murino (o de ratón, tal como la especie *M. musculus*) y regiones constantes de las cadenas pesada y ligera humanas³, como se ilustra a continuación:

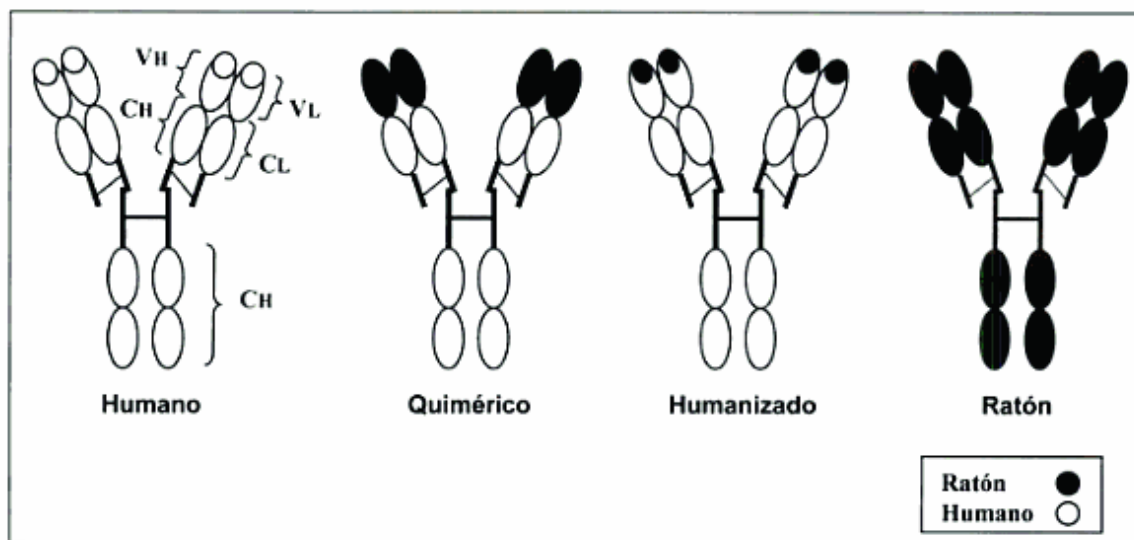


Figura 5: Esquema comparativo de AcMos humanos, quiméricos, humanizados y de ratón. En gris se muestran las secuencias de origen humano y en negro las de origen murino.

Como es evidente, los anticuerpos quiméricos de la presente invención contienen las regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón (SEQ ID NO: 2 y 4) y contienen regiones constantes de cadena pesada y ligera provenientes de humanos, lo cual los hace aptos para la administración a seres humanos, en tanto la administración de anticuerpos murinos a humanos generan una reacción inmediata del sistema inmune del paciente, al reconocer los elementos estructurales provenientes de un ratón.

Adicionalmente, en los anticuerpos A2 y A4 reclamados en la presente invención se realizaron mutaciones específicas y particulares; el anticuerpo A2 contiene dos mutaciones: S239D, I332E y el anticuerpo A4 presenta las dos mutaciones anteriores y, adicionalmente, la mutación en G236A.

De acuerdo con lo anterior, a pesar de que las regiones variables del anticuerpo G28-1 proveniente de ratón y las regiones variables de los anticuerpos de la presente invención sean las mismas, la estructura de las regiones constantes es completamente diferente.

³ Álvarez-Vallina, Luis. “Anticuerpos Monoclonales: Realidades y Perspectivas”; Editorial COMPLUTENSE, 2004; ISBN: 9788474917598; Página 60.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Teniendo en cuenta las diferencias entre la presente invención y el arte previo expuestas en el punto anterior, me permito llamar la atención del Examinador sobre los efectos sorprendentes e inesperados de la presente invención, los cuales han sido resaltados incansablemente durante el trámite de la presente solicitud, y los cuales no han podido ser desvirtuados por los Examinadores que han analizado la solicitud durante su trámite.

El objetivo de los anticuerpos de la invención es la producción de anticuerpos anti-CD37 con actividad efectora mejorada útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con células B, pues la CD37 es una proteína que se expresa en células B malignas. El uso de anticuerpos sobre este tipo proteínas lleva a apoptosis (muerte celular programada), es decir, los anticuerpos eliminan las células malignas.

En este sentido, los anticuerpos reclamados A0, A2 y A4 muestran un fuerte incremento en la ADCC (“*Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*” - citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos) de acuerdo con el Capítulo Descriptivo. Específicamente, el Ejemplo 4 (y la Figura 4) muestran una unión similar a las células Ramos de algunas de las versiones humanizadas respecto al anticuerpo de partida, con constantes de disociación (K_d) que varían de 2,15 a 4,90 nM. Adicionalmente, la Figura 6 muestra que los anticuerpos de tipo A tienen una mejor actividad apoptótica marcada, con respecto a otros anticuerpos evaluados; dicha actividad **apoptótica es superior al 70%**, incluso sin existir entrecruzamiento.

Por otra parte, en el Ejemplo 7 se demuestra cómo versiones con Fc modificada por ingeniería de A0 muestran una potencia y eficacia claramente mejoradas comparadas con el mAb A0 parental. Determinadas variantes de Fc muestran una mejora en la lisis máxima de hasta el 100% comparada con el mAb parental y una mejora en la CE_{50} de hasta 10 veces comparada con el mAb parental. En conclusión, y respecto al Ejemplo 7, **la introducción de mutantes de Fc específicos incrementa de forma importante la actividad ADCC del mAb quimérico A0.**

Adicionalmente, el Ejemplo 9 y la Figura 9 enseñan que el anticuerpo A0 es un potente inductor de la apoptosis, incluso sin entrecruzamiento. Más adelante, el Ejemplo 10 y la Figura 10 muestran que el anticuerpo A0 y las variantes Fc producidas por ingeniería (A2 y A4 en la Figura 10), muestran una actividad pro-apoptótica similar. Para terminar, el experimento 10 muestra que la ingeniería Fc del anticuerpo A0 no altera su actividad pro-apoptótica.

Adicionalmente, el Ejemplo 9 y la Figura 9 enseñan que el anticuerpo A0 es un potente inductor de la apoptosis, **incluso sin entrecruzamiento**. Más adelante, el Ejemplo 10 y la Figura 10 muestran que el anticuerpo A0 y las variantes Fc producidas por ingeniería (A2 y A4 en la Figura 10), muestran una actividad pro-apoptótica similar. Para terminar, el experimento 10 muestra que la ingeniería Fc del anticuerpo A0 no altera su actividad pro-apoptótica.

Ahora bien, me permito mencionar que de acuerdo con lo señalado por el Examinador, el párrafo [0682] y la Fig. 71 de D5 muestran que el anticuerpo G28-1 induce apoptosis. El Examinador sin embargo no menciona la manera en que se realizó dicho experimento (Ejemplo 3 de D5). De acuerdo con el método utilizado, el efecto del anticuerpo G28-1 se da luego de realizar entrecruzamiento sobre este. Esto se debe a que en el estado de la técnica es ampliamente conocido en el estado de la técnica que anticuerpos tales como anti-CD20 funcionan aceptablemente después de pasar por un proceso de entrecruzamiento.

Adicionalmente, me permito adjuntar **nuevamente** los Anexos 1 y 2 (presentados por primera vez junto con mi respuesta al primer examen de fondo y resaltados en mi respuesta al segundo examen) que corresponde a un estudio adicional sobre el efecto de los anticuerpos A2 y A4 expuestos o no a entrecruzamiento con IgG. De este estudio se concluye que los anticuerpos A2 y A4 demuestran sorprendentemente una alta y potente actividad pro-apoptótica tanto en presencia como en ausencia de entrecruzamiento con IgG.

Ahora bien, comparando cuantitativamente con la Fig. 71 de D5 (citada por el Examinador) y la Figura 10 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, se evidencia que en la figura del arte previo sólo el 18.3% de las células presentan señales de apoptosis, el cual es mucho menor que el obtenido en la presente invención, que se encuentra entre 50% y el 75%.

En conclusión, los datos aportados en el Capítulo Descriptivo y en los Anexos 1 y 2 adjuntos demuestran que la combinación de las características específicas de los anticuerpos quiméricos A0, A2 y A4 reclamados, siendo ésta la combinación de las regiones variables de cadenas pesadas y livianas específicas junto con las regiones constantes de cadenas pesadas y livianas humanas, influyen de tal manera las propiedades de los anticuerpos de tipo A reivindicados, que la actividad pro-apoptótica de dichos anticuerpos se ve mejorada, y puede ser mediada incluso sin entrecruzamiento.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En este punto, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado así: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴. De otra parte, el Manual Andino de Patentes (MAP) señala que el problema técnico “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente⁵” (énfasis fuera del texto).

Con base en lo anteriormente mencionado respecto al arte previo, el Examinador falla en incluir la información relacionada con ciertos resultados que demuestran las características técnicas estructurales diferenciales entre el arte previo y la presente invención. En particular, el hecho de que los anticuerpos de la presente invención inducen apoptosis incluso sin someterse a entrecruzamiento. De esta forma, el problema técnico que soluciona la presente invención debe reformularse así: “¿cómo modificar las regiones constantes de cadena ligera y de cadena pesada del anticuerpo anti-CD37 G28-1 divulgado en el documento D5, para inducir una actividad apoptótica mejorada, e incrementar la actividad ADCC del anticuerpo incluso sin ser sometido a entrecruzamiento?”.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito llamar la atención del Examinador nuevamente sobre el MAP, que para este punto establece lo siguiente “[l]a pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)”⁶ (énfasis fuera de texto).

Adicionalmente, la Guía de la SIC que establece: “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134.

⁵ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁶ *Ibidem*.

medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto).

En este sentido, el objetivo de este punto del análisis de nivel inventivo es: (i) determinar la existencia o inexistencia de indicaciones en el arte previo más cercano que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a modificar dicho arte previo para alcanzar los resultados que se alcanza la invención; (ii) determinar si hay un segundo documento que aporte tales indicaciones o motivaciones faltantes en el arte previo más cercano y que, nuevamente conduzcan a la persona a modificar dicho arte previo para solucionar el problema técnico objetivo.

Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lleven a solucionar el problema técnico objetivo y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Evidentemente, el arte previo citado por el Examinador no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle inequívocamente la presente invención y mucho menos espere la obtención de los resultados señalados. De hecho, D4, D5 y D6 no divulgan ni sugieren los anticuerpos reclamados ni los resultados obtenidos, como explicaré a continuación:

Como lo señalé en los puntos anteriores, la enseñanza más importante de D5 respecto a la presente invención es la mención y los ejemplos en los que se utiliza el anticuerpo G28-1 que es murino, esto es, proveniente de ratón. De hecho, D5 se refiere a muchos otros anticuerpos activos sobre diferentes proteínas. Sin embargo, no existe en D5 ninguna enseñanza que motivara a la persona medianamente versada en la materia a modificar la estructura de dicho anticuerpo (G28-1) para mejorar su actividad, y mucho menos, que la modificación se hiciera a través de la producción de anticuerpos quiméricos (esto es, reemplazando las regiones constantes de ratón por regiones constantes humanas) con mutaciones particulares como los que se reclaman en la presente solicitud.

En vista de lo anterior, D5, en el mejor de los casos, enseña que el anticuerpo G28-1 (murino) tiene actividad apoptótica, pero dicho documento falla en proporcionar sugerencias o enseñanzas

que lleven a la persona medianamente versada en la materia a considerar la generación de anticuerpos quiméricos del G28-1 y la inclusión de mutaciones específicas del mismo que resultasen en un incremento de su actividad.

Para lo anterior, el Examinador cita los documentos D6 y D4, pero, como demostraré a continuación, tales documentos tampoco proporcionan enseñanzas que motiven a la persona medianamente versada en la materia a la producción de anticuerpos anti-CD37 quiméricos o quiméricos mutados.

En particular, el documento D6 divulga variantes de anticuerpos humanizados tales como Alemtuzumab (anti-CD52), Trastuzumab (anti-Her2) y Rituximab (anti-CD20) que comprenden las mutaciones S239D, I332E and A330L. De acuerdo con lo anterior los anticuerpos divulgados en D6 se diferencian de los anticuerpos de la presente invención porque:

- a) no tienen la misma especificidad que los anticuerpos de la presente invención (anti-CD37), es decir, son anticuerpos activos sobre otras proteínas diferente a CD37, tales como CD52, Her1 o CD20;
- b) son anticuerpos humanizados mientras que los anticuerpos de la presente invención son quiméricos; y
- c) los anticuerpos de D6 no contemplan la sustitución G236A sino una diferente, la A330L.

Como los anticuerpos de la presente invención están dirigidos a un blanco distinto (CD37) y son quiméricos, es posible concluir que su secuencia es estructuralmente diferente a la de los anticuerpos de D6. En este sentido, aunque las estrategias de incremento de actividad ensayadas en D6, en particular, las mutaciones, funcionen en anticuerpos anti-CD52, anti-Her1 o anti-CD20, no existe garantía de que las mismas podrán funcionar en anticuerpos estructural y de especificidad diferentes, tales como los anticuerpos anti-CD37.

En cuanto a D4, documento que según el Examinador afectaría el nivel inventivo de la Reivindicaciones 5 a 12, éste divulga variantes de Fc con propiedades de unión al receptor de Fc optimizadas, métodos para su generación y aplicación. D4 divulga una variante de Fc que comprende las sustituciones S239D/I332E/G236A pero se encuentra dirigido a anticuerpos anti-CD20/EpCAM/EGFR/CD30. Es decir, y nuevamente, el blanco de dichos anticuerpos es totalmente diferente al blanco de los anticuerpos reclamados en la presente invención, CD37. De

hecho, me permito llamar la atención del Examinador sobre el párrafo [125] de D4 en el que se muestra una amplia variedad de antígenos sobre los cuales los anticuerpos allí divulgados podrían funcionar. Dentro de éstos no se encuentra considerado CD37.

Por lo anterior, y de forma similar a D6, dado que los anticuerpos de la presente invención se encuentran dirigidos a un blanco distinto y son quiméricos (mientras que los de D4 son humanizados), se deduce que no solo su secuencia es diferente a la de los anticuerpos de D4, sino que los resultados obtenidos con los anticuerpos de D4 no es extrapolable a los anticuerpos de la invención.

En vista de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D6 y D4 aplicadas en el anticuerpo G28-1 de D5, habría, en el mejor de los casos, intentado humanizarlo, e incluso, incluir las mutaciones. Sin embargo, nada en dichos documentos podría permitirle a dicha persona prever con seguridad la actividad sobre apoptótica sobre células malignas que expresan CD37, pues los datos del arte previo son sobre anticuerpos con especificidad diferente al CD37.

De hecho, los anticuerpos activos sobre CD37 no han sido estudiados extensivamente, como lo demuestra el Anexo 2 al presente memorial (aportado también junto con mi respuesta al primer examen). En la página 2569 del Anexo 2, los investigadores afirman lo siguiente:

with CD20, in this type of leukemia.¹⁷ Efforts to target CD37 clinically have been limited. One reported preclinical trial performed in the late 1980s examined the efficacy of ¹³¹I-labeled MB-1, a murine CD37 MAb in a mouse model.²⁸ This was later examined as part of a clinical trial in patients with NHL,²⁹⁻³³ in which both CD37 and CD20 antibodies were evaluated. Despite clinical responses observed in this study, CD20 was chosen as the target antigen by many for therapeutic antibody therapy, and no subsequent efforts have been made to target CD37.

Es decir, el estudio sobre este objetivo anticancerígeno no ha sido extensivo, y de hecho, se prefirió un blanco diferente para mayor desarrollo, en particular el CD20; blanco para el que se desarrollan anticuerpos humanizados mutados en D6 y D4. En este sentido, una persona medianamente versada en la materia ni siquiera estaría motivada a desarrollar anticuerpos anti-CD37, y por el contrario, junto con las enseñanzas de D6 y D4, más bien, preferiría el desarrollo de anticuerpos anti-CD20.

Ahora bien, vuelvo a llamar la atención del Examinador sobre el efecto técnico logrado por la presente invención. Dado que los anticuerpos de D6 y D4 se encuentran dirigidos a antígenos

diferentes, **los resultados obtenidos por la presente invención son totalmente inesperados** puesto que es **sencillamente imposible** esperar que los porcentajes de apoptosis producidos al enlazarse a una proteína sean los mismos que al enlazarse a otra estructuralmente diferente. Adicionalmente, dado que D6 y D4 no divulgan ensayos relacionados con entrecruzamiento usando IgG, los resultados de la presente invención presentados en el Anexo 1 también son inesperados.

En conclusión, a pesar de que la persona medianamente versada en la materia introdujera las secuencias divulgadas en D5 en los anticuerpos de D6 y D4, tal como lo señala el Examinador, no llegaría a la presente invención con alguna esperanza de obtener anticuerpos quiméricos que produzcan los niveles de apoptosis, mostrados en el Capítulo Descriptivo y el Anexo 1 y 2, al ser sometidos o no a entrecruzamiento con IgG.

ii) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del primer y segundo exámenes de fondo y en el recurso de reposición, el Examinador no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los anticuerpos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la podría llegar a los anticuerpos de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...* (La SIC) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era

conocida, es decir antes de la invención⁷ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Examinador, donde supuestamente el desarrollo de los anticuerpos aquí reclamados es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, resulta evidente que el Examinador rechaza el nivel inventivo de la presente invención mediante la búsqueda sesgada de las características esenciales aquí reclamadas en D4, D5 y D6, sin considerar adecuadamente si el arte previo comprende enseñanzas claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que D5 menciona anticuerpos murinos que no producen niveles tan altos de apoptosis como los de la presente invención, y D4 junto con D6 ni siquiera se encuentran dirigidos al mismo antígeno del anticuerpo reclamado.

Contrario a lo que concluye el Examinador, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente el anticuerpo de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. El documento citado por el Examinador no divulga, sugiere o enseña reacciones con condiciones similares a las de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al

⁷ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁸. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁹. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”¹⁰ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, nada en el arte previo habría hecho que la persona medianamente versada en la materia llegara inmediatamente a la materia reclamada, pues los anticuerpos reclamados y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para desarrollar dichos anticuerpos. En particular, experimentación adicional exhaustiva, pues el arte previo citado se refiere al éxito de anticuerpos con especificidad diferente y estructuralmente distantes a los aquí reclamados, lo que hace que su simple extrapolación (como pretende el Examinador) sea inapropiada técnicamente. En otras palabras, los resultados alcanzados con unos anticuerpos con una especificidad particular y definidos estructuralmente, no garantiza el éxito de anticuerpos diferentes, y pretender argumentar que este salto sería obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia es inadecuado técnicamente.*

Finalmente, es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que los anticuerpos aquí reclamados ahora existen. Aplicar un estándar de “*posibilidad de alcanzar*” en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. De hecho, no puede olvidarse que el análisis de patentabilidad establecido en el Manual Andino de Patentes, implica que: “*...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...se debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en*

⁸ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁹ Ibid. Sección 10.8.1

¹⁰ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”¹¹ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los anticuerpos de la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D4, D5 y D6. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el proceso aquí reclamado.

4. Finalmente, deseo resaltar nuevamente que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado hasta el momento por parte de las Oficinas de Patentes de Japón y **Perú**.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

De hecho, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a aquel concedido en **Perú**, del que se han eliminado las reivindicaciones 13 a 15. Es importante señalar, que **Perú**, **Colombia**, Ecuador y Bolivia comparten la misma legislación en materia de propiedad intelectual, por lo que es importante resaltar que a la luz de la misma información el INDECOPI consideró que la presente solicitud cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su tercer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

¹¹ Manual Andino de Patentes.. *Op cit.* Sección 10.2.1

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

.

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Anexo 1: Resultados obtenidos de un ensayo en donde se determinó la actividad pro-apoptica de los anticuerpos A2 y A4 en ausencia y presencia de anticuerpos IgG entrecruzados.
- Anexo 2: Zhao, X., et al. "Targeting CD-37 positive lymphoid malignancies with a novel engineered small modular immunopharmaceutical". Blood. Vol. 110, No. 7. Pages 2569-2577. 2007.