

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208, y una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; y que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214, y una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212, y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213.
2. El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque el anticuerpo o fragmento del mismo es un anticuerpo murino, anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.
3. El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia de región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60 en donde además el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61.
4. El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos que consta de SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149 en donde además el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74, SEQ ID

NO: 77, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150.

5. El anticuerpo o fragmento del mismo de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque dicho anticuerpo o fragmento comprende regiones constantes de cadena pesada y/o ligera humana y donde la región constante pesada humana se selecciona del grupo de inmunoglobulinas humanas que consiste en IGHG1, IGHG1 no fucosilado e IGHG4.

6. Un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

7. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 6, caracterizado además porque dicho fragmento de anticuerpo anti-CD38 se selecciona del grupo que consiste en Fab, Fab', Fab'-SH, Fd, Fv, dAb, F(ab')₂, scFv, dímeros Fv de cadena sencilla biespecífica, diacuerpos, triacuerpos y scFv.

8. El anticuerpo biespecífico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 7, caracterizado además porque comprende adicionalmente un fragmento de anticuerpo anti-CD3 seleccionado del grupo que consiste en Fab, Fab', Fab'-SH, Fd, Fv, dAb, F(ab')₂, scFv, dímeros Fv de cadena sencilla biespecífica, diacuerpos, triacuerpos y scFv.

9. El anticuerpo biespecífico de conformidad con la Reivindicación 8, caracterizado además porque dicho fragmento de anticuerpo anti-CD3 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, y una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 9; y que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, y una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 11, y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12; o

en donde dicho fragmento de anticuerpo anti-CD3 comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163 y una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:164 y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165; y que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166, y una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167, y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168.

10. Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o dicho anticuerpo biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0005240

**Solicitud de Patente de Invención Titulada: “INMUNOGLOBULINAS
HETERO-DIMÉRICAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T
CD3/CD38 Y SUS MÉTODOS DE PRODUCCIÓN”**

Solicitante: GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

Nuestra Ref.: P2017/000119

RESPUESTA AL OFICIO No. 9788, NOTIFICADO
EN FECHA 13 DE AGOSTO DE 2018
(PRIMER 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, en los siguientes términos:

1. 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 17 de octubre de 2017 en respuesta al examen de forma.

Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 10, 11 y 13;
- se reemplazó el término “y/o” por el término “y” en la Reivindicación 1;
- el término “al menos” y el lenguaje de homología fueron eliminados de las Reivindicaciones 3 y 4;
- la nueva Reivindicación 10 corresponde a la antigua Reivindicación 12 de acuerdo con la nueva numeración.

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.

2. a- La Examinadora objeta la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio de la siguiente manera:

- la Reivindicación 1 no es clara ni concisa porque define un anticuerpo o fragmentos del mismo que se une al CD38 humano el cual comprende una única región determinante de complementariedad CDR1 y/o un CDR2 y/o un CDR3 de cadena pesada, y/o un CDR1, y/o un CDR2 y/o un CDR3 de cadena ligera. Sin embargo, el anticuerpo deberá ser definido por los tres CDRs de la región variable de cadena ligera y los tres CDRs de la región variable de cadena pesada, en otras palabras el Examinador considera que el término “y/o” no es claro ni conciso;
- las Reivindicaciones 2 y 3 no son claras ni concisas porque definen un anticuerpo o fragmentos del mismo que se une al CD38 el cual comprende únicamente una región variable de cadena pesada o su dominio de cadena pesada completo (VH) o una región variable de cadena ligera o su dominio de cadena ligera completo (VL), lo cual es de nuevo, impreciso y no claro;
- las Reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque el término “*al menos*”, es impreciso, y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 3 y 4 no tienen sustento en el Capítulo Descriptivo porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan las regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera, y las cadenas pesadas (VH) y ligeras (VL) completas del anticuerpo anti-CD38 reclamado, pero el Capítulo Descriptivo no respalda ninguna sustitución, inserción o eliminación de aminoácidos que tengan el efecto técnico de la invención;
- la Reivindicación 6 no es concisa porque no define un anticuerpo biespecífico en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando la estructura aminoácida completa del segundo dominio de unión a antígeno;
- la Reivindicación 10 no define el anticuerpo o fragmento del mismo que se une al CD38 humano y cynomolgus, ya que solo especifica que corresponde al mismo epítipo al que se unen los anticuerpos de la invención.
- la Reivindicación 11 reclama un epítipo en CD38 humano soluble que está unido por un anticuerpo o fragmento del mismo o anticuerpo biespecífico. Sin embargo, el epítipo se considera material biológico natural, el cual no es materia patentable.
- la Reivindicación 13 reclama un inmunoconjugado pero el Capítulo Descriptivo no proporciona evidencia que demuestre la producción de un

inmunoconjugado que comprenda el anticuerpo o fragmento del mismo o el anticuerpo biespecífico unido a un agente terapéutico.

b- i) En primer lugar, respecto a las objeciones a la Reivindicación 1, respetuosamente me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la nueva Reivindicación 1 ahora reclama un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208, y una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; y que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214, y una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212, y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213. Como se puede evidenciar, el término “y/o” fue reemplazado por el término “y”, por lo tanto, el anticuerpo de la presente invención se encuentra completamente caracterizado por sus 6CDRs.

ii) Respecto a los porcentajes de identidad y la expresión “*al menos*” objetados en las Reivindicaciones 3 y 4, me permito señalar que las secuencias que comparten al menos el 80% de identidad están dentro del concepto inventivo desarrollado y las variaciones dentro de dicho rango se encuentran divulgadas en el Capítulo Descriptivo y deberían ser aceptadas por el Examinador. Sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que tanto el término “*al menos*” como los porcentajes de homología fueron completamente eliminados del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial.

iii) Ahora bien, respecto a la Reivindicación 6, en primer lugar, la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmentos del mismo que se une al CD38 humano. La Reivindicación 6 reclama un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 tal como el definido en las reivindicaciones anteriores. Es decir, las características estructurales esenciales de dicho anticuerpo biespecífico son los CDRs reclamados en las Reivindicaciones 1 a 4, haciendo de las realizaciones particulares comprendidas en ellas novedosas e inventivas, es decir, la Reivindicación 6 corresponde a una modalidad específica de la presente invención que tiene las características estructurales esenciales de la invención. Por lo tanto, el solicitante no está obligado a definir otras características estructurales del anticuerpo biespecífico, es decir, el otro dominio de unión, ya que no corresponden a características esenciales de la invención.

En este sentido, me permito señalar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del 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. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que el anticuerpo biespecífico de la Reivindicación 6 tiene los 6 CDRs de la Reivindicación 1. Por lo tanto, las realizaciones que contienen elementos adicionales (por ejemplo, que comprenden otros dominios de unión), están dentro del alcance de la invención y deben estar cubiertos por las reivindicaciones. En consecuencia, las reivindicaciones no deben reclamar elementos no esenciales de la invención, sino más bien sólo los rasgos y características que los distinguen del arte previo. Proporcionar detalles adicionales solo limitaría la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de la protección a la que el inventor tiene derecho. Por consiguiente, el solicitante no está obligado a limitar el segundo anticuerpo del anticuerpo biespecífico de la Reivindicación 6.

vi) Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Examinador en su examen de fondo con respecto a falta de claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el MAP y la Guía de la SIC.

3. a- El Examinador establece que la solicitud carece de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes y no comparten un único concepto inventivo, a saber:

Grupo 1: Un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID aminoácidos SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209; una cadena pesada CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; una cadena ligera CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211; una cadena ligera CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212 y una cadena NO: 25 y/o SEQ ID NO: 208; una cadena pesada CDR2 que comprende la secuencia de ligera CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30 o SEQ ID No: 213.

Un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208; una CDR2 de cadena

pesada que comprende que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209; una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214; una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212; y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213, y además comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD3 (Derivado del anticuerpo SP34 murino) que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 3; una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 4; una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 9; una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 6; una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 11; y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12.

- **Grupo 2:** Un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti- CD38 que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208; una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209; una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214; una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212; y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213, y además comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD3 (Derivado del anticuerpo OKT3 murino) que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 163, una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 164; una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 165; una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 166; una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 167; y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 168.

Además, el Examinador señala que la falta de unidad de la invención se demuestra cuando se comparan las secuencias CDR particulares. El Examinador establece que hay dos tipos

de anticuerpos con CDR estructuralmente diferentes, los derivados del anticuerpo SP34 murino (que comprende una CDR1 de cadena pesada SEQ ID NO: 3, una CDR2 de cadena pesada SEQ ID NO: 4, una CDR3 de cadena pesada SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 9, una CDR1 de cadena ligera SEQ ID NO: 6, una CDR2 de cadena ligera SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 11 y una CDR3 de cadena ligera SEQ ID NO: 8, SEC ID NO: 10 o SEQ ID NO: 12); y la otra, derivada de un anticuerpo murino OKT3 (que comprende una CDR1 de cadena pesada SEQ ID NO: 163, una CDR2 de cadena pesada SEQ ID NO: 164, una CDR3 de cadena pesada SEQ ID NO: 165, una CDR1 de cadena ligera SEQ ID NO: 166, una CDR2 de cadena ligera SEQ ID NO: 167 y una CDR3 de cadena ligera SEQ ID NO: 168). Dado que los dos tipos de anticuerpos no comparten un solo concepto estructural inventivo, el único elemento que tienen en común es que se unen a CD38 humano y a CD3 humano (anticuerpo biespecífico), y ya se encuentra divulgado en US2013/209355 (D1), el concepto inventivo común no es conocido, y por ello no se cumple el requisito de unidad de invención.

b- i) En respuesta a esta objeción, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador, puesto que los anticuerpos reclamados claramente comparten un único y común concepto inventivo. Contrariamente a la comprensión del Examinador, los dos grupos inventivos reconocidos están dirigidos a un anticuerpo anti-CD38/CD3 o fragmentos del mismo, no a un anticuerpo biespecífico CD38/CD3. También, contrariamente al entendimiento del Examinador, los anticuerpos incluidos en la Reivindicación 1 comparten un único concepto inventivo, puesto que las secuencias de los CDRs están estructuralmente relacionadas, como se ilustra en la siguiente tabla.

CDR	Secuencia
CDRH1	SEQ ID NO: 25 - <u>GLSLSTSGKG</u>
	SEQ ID NO: 208 - <u>GLSLSTSGKG</u> VG
CDRH2	SEQ ID NO: 26 - <u>IWWDDDK</u>
	SEQ ID NO: 209 - WLAHI <u>IWWDDDK</u> KRYNPA
CDRH3	SEQ ID NO: 27 - ARIELGRSYVMDY
	SEQ ID NO: 210 -ARIELGRSYVMDY
CDRL1	SEQ ID NO: 28 - <u>QDVITS</u>
	SEQ ID NO: 211 - KAS <u>QDVITS</u> VAWF
	SEQ ID NO: 214 - QAS <u>QDVITS</u> VAWF
CDRL2	SEQ ID NO: 29 - <u>SAS</u>
	SEQ ID NO: 212: LLIY <u>SAS</u> YRYT
CDRL3	SEQ ID NO: 30 - QQHYTIPLT
	SEQ ID NO: 213 - QQHYTIPLT

Tal y como se evidencia en la tabla, los CDRs reclamados comparten la misma característica estructural, y en algunos casos se diferencian en la presencia de algunos aminoácidos adicionales, pero sin modificar la presencia de una misma secuencia particular, por lo tanto, los CDRs reclamados cumplen a cabalidad con el requisito de unidad de invención.

Además, y como se indicó anteriormente, el anticuerpo biespecífico no es una característica esencial de la presente invención, pero corresponde a una realización particular, y el solicitante no está obligado a definir el otro dominio de unión del anticuerpo biespecífico. Por consiguiente, el solicitante no está obligado a limitar el segundo dominio de unión del anticuerpo biespecífico al scFv de SP34 u OKT3 porque dichos scFv son solo ejemplos de la invención. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto.

4. a- El Examinador establece que la Reivindicación 1 carece de novedad a la luz de la patente WO2008/047242 (D2). Particularmente, el Examinador argumenta que D2 divulga anticuerpos capaces de unirse específicamente a CD38 sobre la superficie celular y matar células CD38⁺ por apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En particular, el Examinador señala que el CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 29 (SAS) se encuentra divulgada en la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 42 de D2. De lo anterior, el Examinador concluye que la invención carece de novedad.

b- En respuesta a la objeción del Examinador, en primer lugar me permito llamar la atención sobre el hecho de que la presente invención está dirigida a un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a DC38 humano que comprende un CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208, y una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; y que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214, y una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212, y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213. Es decir, el anticuerpo aquí reclamado tiene 6CDRs particulares.

A su vez, D2 divulga anticuerpos, anticuerpos humanizados, anticuerpos de superficie acondicionada (resurfaced antibodies), fragmentos de anticuerpos, anticuerpos derivatizados, y conjugados de los mismos con agentes citotóxicos, los cuales se unen

específicamente al CD38, son capaces de matar células CD38⁺ mediante apoptosis, mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC); o mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Sin embargo, el anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano divulgado en D2 no tiene las mismas características estructurales reclamadas en la Reivindicación 1, es decir, D2 no divulga las secuencias específicas de los 3 CDRs de la cadena pesada y los 3CDRs de cadena ligera, tal como los de la presente invención. De hecho, el Examinador solo cita el CDRL2 de D2 (SEQ ID: 29 (SAS)), tal vez porque la Reivindicación 1 contiene la expresión “y/o”. Por lo tanto, después de reemplazar dicha expresión por solo “y”, es claro que el anticuerpo reivindicado tiene las secuencias de las 6CDR, que no están descritas por D2.

A la luz de lo anterior, me permito resaltar que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar **explícitamente** todas y cada una de las características de la invención.¹ Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la “divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.² En el presente caso, el documento citado no divulgan todas las características del anticuerpo o fragmento del mismo aquí reclamado, por lo que su novedad debe ser reconocida.

5. a- El Examinador señala que D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 6.

El Examinador argumenta que D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 6 porque divulga un anticuerpo biespecífico que comprende los anticuerpos anti-CD38 denominados 025, 026, 028, 049 o 056, y un segundo resto de unión antígeno que comprende un anticuerpo anti-CD3. Adicionalmente, D2 divulga un anticuerpo anti-CD38 teniendo una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 27 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 (anticuerpo 28); o un anticuerpo teniendo una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 32 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 7 (anticuerpo 25); o un anticuerpo teniendo una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 37 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12 (anticuerpo 26); o un anticuerpo teniendo una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 42 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 17 (anticuerpo 49); o un anticuerpo teniendo una cadena ligera

¹ Manual andino de Patentes OMPI, EPO,(2004). Sección 9.4

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 47 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 22 (anticuerpo 56).

La diferencia entre la Reivindicación 6 y D1 es la secuencia particular de aminoácidos de la región 2 determinante de complementariedad (CDR2) comprendida en la región variable de cadena ligera del anticuerpo anti-CD-38. Sin embargo, no hay evidencia de alguna mejora o ventaja asociada con el diseño de un anticuerpo biespecífico tal como la de la Reivindicación 6, debido a que las características técnicas esenciales de dicho anticuerpo biespecífico no son apropiadamente definidas.

Por consiguiente, el problema técnico a resolver por la invención es *“cómo producir un anticuerpo biespecífico que comprenda un fragmento de anticuerpo anti-CD38 alternativo al divulgado en el documento D1, útil en el tratamiento efectivo de una gran variedad de enfermedades hematológicas malignas, relacionadas con la expresión de CD38”*.

No obstante, D2 divulga un anticuerpo humanizado capaz de unirse específicamente a CD38 sobre la superficie de la célula y matar células CD38⁺ por apoptosis, mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC); o mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Además, D2 divulga anticuerpos anti-CD38 que comprenden una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo de secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 50,52, 54, 56, 58 y 60; y una región variable de cadena ligera seleccionada del grupo de secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 38,40, 42, 44, 46, y 48.

Por lo tanto, para el Examinador, una persona medianamente versada en la materia podría seguir las enseñanzas divulgadas en D2 para producir un anticuerpo humanizado capaz de unirse específicamente a CD38 sobre la superficie de la célula y matar células CD38⁺ además del anticuerpo biespecífico que comprende anticuerpos anti-CD38 y un segundo residuo de unión a antígeno que comprende un anticuerpo anti-CD3 de D1, llegando de manera obvia a la Reivindicación 6.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar nuevamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora reclama en su Reivindicación 1 un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208, y una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; y que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214, y una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212, y una CDR3 de cadena ligera que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213, mientras que la Reivindicación 6 reclama un anticuerpo biespecífico que comprende un fragmento de anticuerpo anti-CD38 de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de la Reivindicación 1 de acuerdo con la Guía de la SIC³. La Guía de la SIC señala 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, tal como lo hizo el Examinador en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada de la Reivindicación 6 de la presente solicitud.

D1 se refiere a anticuerpos monoclonales aislados los cuales se unen a CD38 y composiciones basadas en anticuerpos relacionadas. También, se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos y los métodos de diagnóstico y terapéuticos para usar dichos anticuerpos. Particularmente, D1 divulga un anticuerpo aislado que se une a CD38 humano (SEQ ID NO: 52), en donde el anticuerpo no se une a una variante de CD38 humano en la cual el aminoácido Asp en la posición 202 ha sido sustituido con el aminoácido Gly en el mismo grado que se une a CD38 humano. Además, los anticuerpos divulgados por D1 proveen actividad sobre la superficie de células CD38 positivas. Adicionalmente, según lo divulga D1, éstos anticuerpos son usados para el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias (crónicas) y autoinmunes, tales como diabetes tipo 1 y 2, enfermedad de tiroiditis de Graves, artritis, neuroinflamación y asma.

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

Cabe resaltar que a diferencia de lo señalado por el Examinador, la Reivindicación 6 de la presente invención difiere de D1 en más de un aspecto. En primer lugar, D1 no divulga un

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano que comprende una CDR (1, 2 y 3) de cadena pesada y una CDR (1, 2 y 3) de cadena ligera que comprendan las secuencias de aminoácidos reclamadas en las Reivindicaciones 1 a 3 del Capítulo Reivindicatorio Modificado tal y como se define en la presente invención. Es decir, D1 no divulga las seis CDRs reclamadas, por lo que la estructura específica del dominio de unión a CD38 no se encuentra descrito por D1. Particularmente, ninguna de las secuencias VL y VH divulgadas por D1 comparten suficiente similitud con las secuencias VL y VH reclamadas en la presente solicitud.

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

Según las afirmaciones del Examinador, no existe un efecto técnico que dicha diferencia le confiera a la invención puesto que la Reivindicación 1 no define apropiadamente las características técnicas esenciales del anticuerpo biespecífico. Sin embargo, tal y como lo señalé anteriormente, las características técnicas esenciales de los anticuerpos biespecíficos anti-CD38 reclamados ahora se encuentran claramente definidas por sus 6CDRs.

Adicionalmente, me permito señalar que el Capítulo Descriptivo proporciona efectos técnicos ventajosos e inesperados respecto de los anticuerpos biespecíficos anti-CD38 reclamados en la presente invención, entre los cuales se puede resaltar:

i) Disminución temprana de los recuentos de células T (CD4 y CD8) en comparación con los recuentos obtenidos un día antes de la dosificación intravenosa en bolo de CD3/CD38 (combinación de cadena pesada/ligera CD3 SP34 H5/L65 formateada como scFv SEQ ID NO: 69 y la región variable de la cadena pesada CD38 codificada por SEQ ID NO: 60 y la región variable de cadena ligera codificada por SEQ ID NO: 61 formateado como un FAB); también hubo una clara disminución en la población de monocitos CD38+ circulante indicando que esta población es probable que sea dirigida y agotada por la acción citotóxica de los linfocitos T (Ejemplo 7).

ii) Además, con el fin de mejorar la seguridad de las inmunoglobulinas hetero-diméricas o fragmento de las mismas, la región constante de inmunoglobulina del primer y segundo polipéptido está diseñada para abrogar la unión del receptor de Fc en la región de bisagra inferior y de ese modo reducir la toxicidad de los anticuerpos anti-CD3 (Ejemplo 6).

iii) El Capítulo Descriptivo de la presente invención también muestra una inmunoglobulina hetero-dimérica o fragmento de la misma en donde la región de unión al epítipo se une a la subunidad CD3 épsilon del complejo de proteínas CD3 y comprende un FAB que tiene una termo-estabilidad de FAB superior a la termo-estabilidad de FAB de

la quimera SP34 que comprende un dominio variable de cadena pesada de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y un dominio variable de cadena ligera de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. Esta termoestabilidad incrementada significará que estos brazos de unión a SP34 mejorados habrán aumentado la estabilidad *in vivo* e *in vitro*, lo que significa un mejor comportamiento terapéutico y también en términos de su estabilidad/almacenamiento/vida útil (Ejemplo 3).

Por lo tanto, y contrario a la opinión del Examinador, la presente invención muestra más de un efecto técnico derivado de la de la diferencia estructural de los anticuerpos biespecíficos anti-CD38 reclamados.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

La Guía de la SIC señala que el problema técnico debe ser planteado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴

En vista de lo anterior, difiero respetuosamente del problema planteado por el Examinador, pues pese a lo establecido por la Guía de la SIC, el Examinador no tiene en cuenta los efectos técnicos que la invención proporciona al plantear el siguiente problema técnico: “¿Cómo producir un anticuerpo biespecífico que comprenda un fragmento de anticuerpo anti-CD38 alternativo al divulgado en el documento D1, útil en el tratamiento efectivo de una gran variedad de enfermedades hematológicas malignas, relacionadas con la expresión de CD38?”

De esta manera, considero válido reformular el problema técnico de la siguiente manera:

“¿Cómo producir un anticuerpo que comprenda un fragmento de anticuerpo anti-CD38 alternativo al divulgado en el documento D1, que sea eficiente, seguro y estable?”

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 nuevamente resaltar 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 medianamente versada en la

⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5, páginas 131-134

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). 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 y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Tal y como lo señalé anteriormente, D1 se diferencia de la presente invención en que dicho documento no proporciona las enseñanzas y sugerencias necesarias que de forma clara e inequívoca motiven a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la presente invención, que comprende las características estructurales reclamadas. Particularmente, y como se menciona anteriormente, D1 se refiere a anticuerpos monoclonales aislados los cuales se unen a CD38 y composiciones de los mismos, pero no divulga específicamente un anticuerpo o fragmento del mismo que se una a CD38 humano y que comprende una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 208, y una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 209, y una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o SEQ ID NO: 210; y que comprende una CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 211 o SEQ ID NO: 214, y una CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 o SEQ ID NO: 212, y una CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 213, así como reclamado en la presente invención.

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia basada únicamente en las divulgaciones y enseñanzas de D1 y frente al problema de producir anticuerpos anti-CD38 útiles en el tratamientos de diversos cánceres humanos, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, no estaría en absoluto motivado a producir un anticuerpo o fragmento del mismo como el aquí reclamado.

Ahora bien, D2 divulga anticuerpos humanizados, fragmentos de anticuerpos, y conjugados de los mismos con agentes citotóxicos, que se unen específicamente a CD38, los cuales son capaces de matar células CD38+ por apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Particularmente, D2 divulga anticuerpos monoclonales anti-CD38 murinos o humanizados seleccionados desde 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31, y 38SB39, los cuales están totalmente caracterizados con respecto a la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera. Mientras que en la presente invención el anticuerpo anti-CD38 o fragmento del mismo, es un anticuerpo murino, anticuerpo quimérico, anticuerpo humanizado o un anticuerpo totalmente humano que

comprende una CDR (1, 2 y 3) de cadena pesada y una CDR (1, 2 y 3) de cadena ligera que comprendan las secuencias de aminoácidos reclamadas de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, en particular el anticuerpo o fragmento comprende regiones constantes de cadena pesada y/o ligera humana y donde la región constante pesada humana se selecciona del grupo de inmunoglobulinas humanas que consiste en IGHG1, IGHG1 no fucosilado e IGHG4, es decir, que la presente invención difiere de D2 en la estructura específica del anticuerpo.

Por otro lado, si bien es cierto que D2 divulga anticuerpos humanizados en los que los anticuerpos anti-CD38 comprenden una región variable de cadena pesada (VH) seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58, and 60; y una región variable de cadena ligera (VL) seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 38, 40, 42, 44, 46, and 48, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre la comparación que realiza entre la secuencia de la región variable de cadena ligera de **SEQ ID NO: 42** divulgada en el documento D2, la cual comprende la secuencia SAS y la CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia **SEQ ID NO: 29**, ya que estas dos secuencias distan mucho en términos estructurales. En primer lugar, la secuencia divulgada en D2 consta de 108 aminoácidos mientras que la secuencia reclamada en la presente invención apenas consta de tres, por lo tanto, en este caso la comparación carece de sentido estructural. Además, ninguna de las secuencias reclamadas en D2 o incluso en D1 enseña o sugiere la estructura del anticuerpo o fragmento del mismo que se une a CD38 humano que comprende una CDR (1, 2 y 3) de cadena pesada y una CDR (1, 2 y 3) de cadena ligera que comprenda cualquiera de las secuencias de aminoácidos como se define en la presente invención con todas las características técnicas y los efectos inesperados y sorprendentes reivindicados.

Por lo tanto, las enseñanzas de D2 no conducen solo ni en combinación con D1, de forma evidente a una persona medianamente versada en la materia a la construcción de los anticuerpos anti-CD38 reclamado en la presente invención. En particular, ni D1 ni D2 divulgan los efectos técnicos ventajosos e inesperados como se menciona anteriormente para los anticuerpos reclamados en la presente invención.

Adicionalmente, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (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 técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁵.

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

iii) Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. 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***”⁷ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, no solo la configuración estructural de los anticuerpos reclamados es inesperada a la luz de D1 y D2, sino también el efecto técnico proporcionado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por D1 y D2, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de D1 y D2, por lo que el invento reclamado es inventivo.

iv) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, 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 un anticuerpo biespecífico anti-CD38 aquí se reclamado, que, como se demostró anteriormente, no existe. 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 materia podría llegar anticuerpo biespecífico anti-CD38 de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

⁶ Ibíd. Sección 10.8.1.

⁷ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

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 la Examinadora, 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 invención”⁸ (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 de la Examinadora y de la SIC, donde supuestamente la estructura del anticuerpo biespecífico anti-CD38 aquí reclamado, así como sus resultados mejorados, son obvios, 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 D1 y D2, 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 cualquier estructura de anticuerpo diferente puede ser suficiente para provocar una disminución temprana de los recuentos de células T y una clara disminución en la población de monocitos CD38+ circulantes, con bajos niveles de citotoxicidad y elevada estabilidad térmica.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que los anticuerpos aquí reclamados presentan un efecto técnico, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente

⁸ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1.

para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los anticuerpos biespecíficos anti-CD38 de la presente invención de manera específica, por lo cual la presente solicitud reviste nivel inventivo.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

- Capitulo Reivindicatorio Modificado
- Comprobante de pago por examen adicional