

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2016/0001569

Solicitud de Patente de Invención titulada: “RECEPTOR ANTIGÉNICO QUIMÉRICO (CAR) CON DOMINIOS DE UNIÓN A ANTÍGENO A LA REGIÓN CONSTANTE DEL RECEPTOR DE CÉLULAS T BETA”

Solicitante: UCL BUSINESS PCL

Nuestra Ref.: P2016/000135

RESPUESTA AL OFICIO No. 9566, NOTIFICADO EL 06 DE SEPTIEMBRE DE

2019

(CUARTO 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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado con la respuesta al tercer examen de fondo el 8 de julio de 2019.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en la Reivindicación 12 se incluye la palabra “comprende” luego del preámbulo “*Un anticuerpo conjugado que se une selectivamente a TRBC1 que...*” y la expresión “*y una entidad quimioterapéutica*” para caracterizar el anticuerpo conjugado reclamado, lo cual encuentra soporte en la página 10 del Capítulo Descriptivo;

- en el preámbulo de las Reivindicaciones 18 a 21 y la parte caracterizante de las Reivindicaciones 22 y 24 se adiciona el término “*anticuerpo*”, por lo cual ahora se reclama un anticuerpo acoplador biespecífico de células T, un ácido nucleico que lo codifica y una composición farmacéutica que lo comprende, respectivamente;
- en la Reivindicación 18 se reemplaza la expresión “*capaz de activar una célula T*” por “*que se une a una célula T mediante el receptor CD3*” para caracterizar el segundo dominio del anticuerpo acoplador biespecífico de células T, lo cual encuentra soporte en la página 30 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- La SIC señala que la Reivindicación 6 carece de concisión, pues reclama una célula T o una célula NK que no se encuentran definidas en función de una línea celular. La SIC sugiere dirigir el preámbulo de dicha reivindicación para reclamar una “*línea celular*”.

b- En respuesta a la sugerencia de la SIC de dirigir el preámbulo de la Reivindicación 6 a una línea celular, me permito diferir respetuosamente de su opinión, en tanto la célula aquí reclamada se encuentra debidamente caracterizada como una célula hospedadora que expresa el receptor antigénico quimérico (CAR) o comprende el vector de la invención, en donde el vector en cuestión es artificial e incluye un ácido nucleico que codifica los anticuerpos de la invención tal y como se evidencia en las páginas 36 y 37 del Capítulo Descriptivo.

En particular, la página 36 señala claramente que los vectores de la invención se pueden utilizar “*para introducir la o las secuencias de ácidos nucleicos en una célula hospedadora, a fin de que exprese un CAR de acuerdo con el primer aspecto de la invención.*” (p. 36, énfasis añadido) y que las células de la invención son, por ejemplo, una célula inmune “*que comprende un CAR de acuerdo con el primer aspecto de la invención*” y/o “*La célula puede comprender un ácido nucleico o un vector de la presente invención*” y “*La célula puede ser una célula T o una célula asesina natural (NK)*” (p. 36, énfasis añadido). Es decir, es claro del Capítulo Descriptivo que las células de la invención están

caracterizadas por comprender una secuencia de ácido nucleico o un vector, esto es, son células hospedadoras.

Por otra parte, no se comprenden completamente las razones técnicas que soportan la objeción de la SIC pues la expresión que se pide incluir en la Reivindicación 6 no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que lo que encuentra soporte son células T o células NK (de acuerdo con lo reclamado en la Reivindicación 6) que comprenden un ácido nucleico que codifica un CAR como el definido en la Reivindicación 1 o vectores que comprenden dichas secuencias de ácidos nucleicos. De hecho, esta es la forma más adecuada y común de definir las células hospedadoras en el ámbito de patentes nacional e internacional, más no mediante líneas celulares, como señala el Despacho.

En vista de lo anterior, considero respetuosamente que definir la célula en términos de su línea celular no es adecuado ni está soportado técnicamente por el Despacho dado que la misma se encuentra definida por sus características estructurales esenciales, es decir, en función del vector reclamado y caracterizado en la Reivindicación 5 o de la molécula de ácido nucleico que codifica el CAR de las Reivindicaciones 1 a 3, por lo cual, dicha reivindicación es clara y concisa.

3. a- La SIC eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad, concisión y soporte de las Reivindicaciones 18 a 21:

- las Reivindicaciones 18 a 21 no son claras, pues se encuentran dirigidas a “*un acoplador biespecífico*”, en donde el término “*acoplador*” no corresponde a un término conocido en el campo de la biotecnología para describir una molécula de unión. La SIC sugiere reemplazar dicho término por equivalentes tales como “*anticuerpo*” o “*molécula*”;
- las Reivindicaciones 18 a 21 no son concisas, pues la molécula biespecífica reclamada comprende dos dominios de unión, en donde solamente el primer dominio de unión a TRBC1 se encuentra caracterizado estructuralmente y el segundo dominio de unión se define mediante la expresión “*capaz de activar una célula T*” que hace referencia a resultados a alcanzar.

Adicionalmente, la SIC señala que el Capítulo Descriptivo es insuficiente para que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducir el anticuerpo conjugado JOVI-1 o el acoplador biespecífico de células T reclamado pues no se evidencia un desarrollo particular o pruebas técnicas que demuestren que las moléculas de anticuerpo

conjugado o biespecífico reconocen un antígeno TRBC1 y un antígeno activador de células T.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito. En particular, y con el único fin de facilitar el trámite de la presente solicitud se adicionó el término “*anticuerpo*” en el preámbulo de las Reivindicaciones 18 a 22 y 24 que se refieren a un anticuerpo acoplador biespecífico de células T tal y como lo sugiere el Despacho en el cuarto examen de fondo.

Sin embargo, y sin perjuicio de la modificación realizada, me permito resaltar que el término “*acoplador*” es completamente claro para cualquier persona medianamente versada en la materia, pues hace referencia a acopladores biespecíficos de células T lo cual encuentra soporte en la página 30 del Capítulo Descriptivo.

El Capítulo Descriptivo señala lo siguiente: “*se ha desarrollado una amplia diversidad de moléculas que se basan en el concepto básico de tener dos dominios de unión similares a anticuerpos. Las moléculas acopladoras biespecíficas de células T son una clase de moléculas biespecíficas tipo anticuerpo, que se han desarrollado principalmente para su uso como fármacos contra el cáncer. Las mismas dirigen el sistema inmune de un hospedador, más específicamente la actividad citotóxica de las células T, contra una célula objetivo, como una célula cancerosa. En estas moléculas, un dominio de unión se une a una célula T mediante el receptor CD3, y el otro a una célula objetivo tal como una célula tumoral (mediante una molécula específica de tumores).* (...)”

Se han desarrollado moléculas de acoplamiento de células T biespecíficas en una serie de formatos diferentes, pero uno de los más comunes es una fusión que consiste en dos fragmentos variables de cadena sencilla (scFv) de anticuerpos diferentes. Estos algunas veces se denominan BiTE (acopladores biespecíficos de células T (Bispecific T-cell Engagers)).” (p. 30, énfasis añadido). En particular, este párrafo evidencia que, contrario a lo señalado por el Despacho, dicho término corresponde a un término ampliamente conocido en el campo de la biotecnología.

La expresión “*acoplador biespecífico de células T*” corresponde a la traducción al español apropiada para la expresión “*Bi-Specific T-Cell Engagers*”, o BiTE, por sus siglas en inglés (como se encuentra en la página 27 de la solicitud internacional WO2015/132598 – publicación internacional de la presente solicitud- que se encuentra en inglés). Dicha

traducción encuentra soporte en patentes como por ejemplo EP2916866 (validada en España bajo el número ES2676468 – véase Anexo 1), cuyo título es “Formulación de **acopladores biespecíficos de linfocitos T (BiTE)**”. Dicha patente cubre el producto Blinatumomab de Amgen®, quienes en su comunicado de prensa en español (adjunto al presente memorial como Anexo 2) se refieren al producto como “BLINATUMOMAB es (...) un anticuerpo acoplador biespecífico de células T (BiTE®) CD3 y linfocitos B CD19”. En las páginas 3 y 4 del comunicado de prensa, Amgen® explica en qué consiste la tecnología BiTE®, explicando que “*Los anticuerpos acopladores biespecíficos de células T (BiTE®) son un tipo de inmunoterapia que se está investigando para su uso en la lucha contra el cáncer, ya que podría ayudar al sistema inmunológico a detectar y atacar las células malignas. Los anticuerpos modificados están diseñados para captar dos objetivos diferentes al mismo tiempo, a fin de juxtaponer los linfocitos T (un tipo de glóbulo blanco capaz de eliminar otras células identificadas como amenazas) a las células cancerosas.*” La información que se encuentra en el Anexo 2 es consistente con la descripción que se realiza en el Capítulo Descriptivo de los acopladores reclamados, razón por la cual considero respetuosamente que la expresión usada en la solicitud (Capítulo Descriptivo y Reivindicatorio) no solo es ampliamente usada en el campo técnico de la biotecnología sino que es completamente clara.

En adición a lo anterior, me permito señalar que de acuerdo con las disposiciones de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) y el Manual Andino de Patentes (MAP) “*el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que **normalmente se les da en el área técnica de la solicitud**, y tiene que ser claro para la persona del oficio normalmente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones*”^{1,2} (énfasis añadido). Así en el presente caso, el término “*acoplador*” resulta claro para la persona medianamente versada en la materia, en tanto corresponde a un término normalmente usado en el campo de la biotecnología y el cual fue incluido en el Capítulo Descriptivo, cuyo significado es completamente comprensible cumpliendo así con los requerimientos establecidos en la Guía de la SIC.

ii) Por otro lado, en relación con la falta de concisión de las Reivindicaciones 18 a 21 dada la supuesta falta de definición estructural del segundo dominio de unión, y en respuesta a la afirmación de la SIC de que dicho segundo dominio

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. (2014). Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC. Sección 2.6.5.1. p. 73

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 4.6.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

está definido mediante resultados a alcanzar, me permito reiterar que según lo establece la Guía de la SIC y el Manual Andino de Patentes (MAP), “las **reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales**. No se admite que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar (del tipo “Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%”)”^{3,4}. No obstante, con el único fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, se sustituyó la característica “capaz de activar una célula T” por “que se une a una célula T mediante el receptor CD3” en la Reivindicación 18. Así en el presente caso, el anticuerpo acoplador biespecífico se encuentra definido por sus características estructurales esenciales en la Reivindicación 18 (esto es, mediante los 6 CDRs que caracterizan al primer dominio de unión que se une selectivamente a TRBC1) tal y como se argumentó anteriormente, y aquellas funcionales (que el segundo dominio se une a una célula T mediante el receptor CD3). Por lo anterior, la Reivindicación 18 cumple con lo establecido por el MAP y la Guía de la SIC, pues cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que el ámbito de protección de la Reivindicación 18 es cualquier anticuerpo acoplador biespecífico de células T que comprenda como primer dominio uno que se une selectivamente a TRBC1 y tiene las secuencias de las CDRs allí reclamadas, y un segundo dominio que se une a una célula T mediante el receptor CD3, sin importar la particular estructura de dicho segundo dominio.

En este punto resulta relevante recordar que las Reivindicaciones 18 a 21 encuentran sustento en el hecho de que el inventor está en su 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 preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud sin que esta amplitud corresponda necesariamente a una falta de claridad. En este sentido, la patentabilidad de modalidades adicionales que comprenden dicho dominio de unión a antígenos que se une selectivamente a TRBC1 y que tiene una cadena pesada variable (VH) y una cadena ligera variable (VL) que comprende las CDRs de SEQ ID Nos: 7 a 12, corresponden de igual forma al derecho que tiene el inventor. De hecho, las modalidades que contienen elementos adicionales, por ejemplo, un anticuerpo acoplador biespecífico de células T que comprende un segundo dominio de unión que se une a una célula T mediante el receptor CD3, caen dentro del alcance de la invención y deberían estar cubiertas de igual

³ Ibidem, Sección 4.6.6

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *Óp. cit.* Sección 2.6.5.8

manera por las reivindicaciones. En consecuencia, el alcance reclamado en las Reivindicaciones 18 a 21 se encuentra dentro del concepto inventivo desarrollado legítimamente por los inventores por lo que definir estructuralmente el segundo dominio de unión no es necesario, pues corresponde a una característica no esencial.

De hecho, incluir características estructurales adicionales no esenciales en las Reivindicaciones 18 a 21 limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance completo de dicho concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

Cabe señalar que los anticuerpos acopladores biespecíficos de células T eran ampliamente conocidos en el estado de la técnica y numerosos anticuerpos acopladores biespecíficos de células T habían sido desarrollados en la fecha de prioridad (Baeuerle & Reinhardt, 2009, Cancer Res 69:4941-4; pagina 1941, sección “*Evolution of Bispecific Antibodies*”, dos últimos párrafos - véase Anexo 3). Además, me permito destacar que el primer anticuerpo acoplador biespecífico de células T para uso terapéutico fue aprobado con anterioridad a la fecha de presentación de la presente solicitud de patente: el 3 de diciembre de 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó Blinatumomab, un anticuerpo acoplador biespecífico de células T, para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia negativo, con recidiva o refractaria (Przepiorka et al., 2015, Clin Cancer Res 21:4035-9; Abstract - véase Anexo 4). Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia conocería qué dominios son útiles como segundo dominio que se une a una célula T mediante el receptor CD3 en un anticuerpo acoplador biespecífico de células T.

iii) Ahora bien, en relación con la objeción del Despacho sobre la supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo, me permito llamar nuevamente la atención sobre el hecho de que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor y la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes

modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Como se explica en la página 14 y Figura 2 del Capítulo Descriptivo de la presente Solicitud, el locus (Chr7: q34) que proporciona la región constante β de TCR (TRBC) se ha duplicado en la historia evolutiva para producir dos genes funcionalmente equivalentes: TRBC1 y TRBC2. Cada TCR comprende TRBC1 o TRBC2 y cada célula T $\alpha\beta$ expresa uno de TRBC1 o TRBC2, de una manera mutuamente excluyente. En otras palabras, si una célula T expresa TRBC1 entonces no expresa TRBC2, y si una célula T no expresa TRBC1 entonces expresa TRBC2.

Los presentes inventores descubrieron que las células T malignas derivadas del mismo clon expresan TRBC1 o TRBC2 (Ejemplo 11 y Figuras 17 a 20). Además, los presentes inventores hicieron el descubrimiento primordial de que, al usar un agente específico para TRBC, es posible eliminar selectivamente las células T malignas junto con las células T sanas que expresan el mismo TRBC que las células T malignas, pero evitando a las células T normales que expresan el otro tipo de TRBC (véase la Figura a continuación). Por ejemplo, una célula CAR-T específica de TRBC1 puede usarse para destruir las células T malignas en un paciente con un linfoma o leucemia de células T positivas para TRBC1, junto con células T sanas que expresan TRBC1. La subpoblación TRBC2 positiva del paciente se salva (véase la Figura a continuación). Del mismo modo, una célula CAR-T específica de TRBC2 puede usarse para destruir las células T malignas en un paciente con linfoma o leucemia de células T positivas para TRBC2, junto con células T sanas que expresan TRBC2. La subpoblación TRBC1 positiva del paciente se salva.

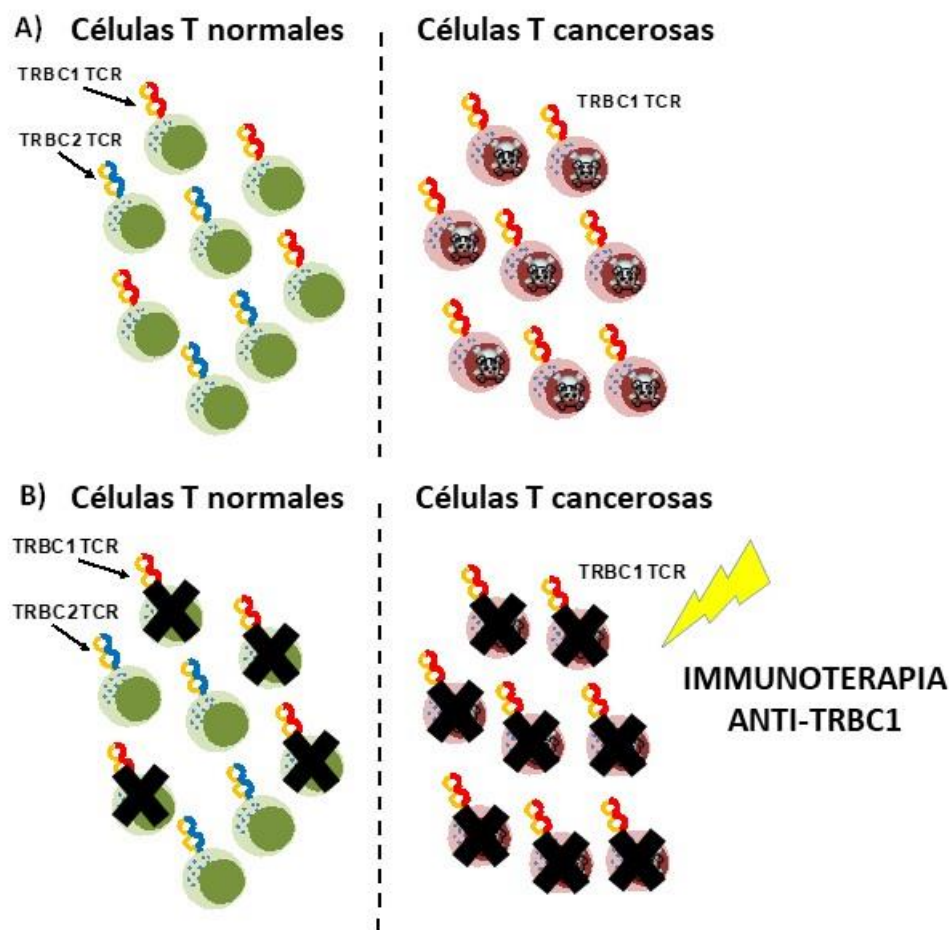


Figura: Estrategia de direccionamiento diferencial de la cadena TCR β .

Los linfomas de células T o leucemias son enfermedades clonales de células T. En consecuencia, todas las células T malignas derivadas del mismo clon expresan TRBC1 o TRBC2 de manera mutuamente excluyente. **A)** Ejemplo de cáncer de células T donde todas las células malignas expresan TRBC1 mientras que las células normales expresan TRBC1 o TRBC2. **B)** El tratamiento de este cáncer de células T con una inmunoterapia anti-TRBC1, como un CAR, un anticuerpo conjugado o un anticuerpo acoplador biespecífico anti-TRBC1, da como resultado una supresión de todas las células malignas junto con células T sanas que expresan TRBC1. La subpoblación TRBC2 positiva del paciente se salva.

Esto es crucial porque actualmente no existe un agente que pueda identificar las células T clonales (malignas) ya que existe una superposición considerable en la expresión de marcadores de las células T clonales y normales. El mismo problema existe cuando se dirige a un antígeno de células pan B para tratar una neoplasia maligna de células B. Sin embargo, cuando se trata una neoplasia maligna de células B, la supresión concomitante del repertorio de células B da como resultado una inmunosupresión relativamente menor que la mayoría de los pacientes tolera fácilmente. Además, en las terapias que resultan en el agotamiento a largo plazo del repertorio B normal, su pérdida puede ser abrogada en gran medida por la administración de inmunoglobulina agrupada. La situación es completamente

diferente cuando se trata de tumores malignos de células T. Aquí, la supresión concomitante del repertorio de células T conduce a inmunosupresión severa y toxicidad severa. Asimismo, no hay una forma satisfactoria de mitigar la pérdida del repertorio de células T.

Debido a que el agente selectivo de TRBC no causa una supresión significativa de las células T normales que expresan el otro TRBC de las células T malignas, no elimina todo el repertorio de células T. La retención de una proporción del repertorio de células T del sujeto (es decir, células T que no expresan el mismo TRBC que las células T malignas) es suficiente para mantener la función normal de las células T, por ejemplo, para proporcionar inmunidad antiviral (Ejemplo 7 y Figura 10).

Por lo tanto, el efecto técnico común para las diferentes modalidades (diversas materializaciones) de la invención radica en la capacidad de eliminar células T cancerosas en un paciente que padece de un linfoma o leucemia de células T positivo para TRBC1, junto con las células T sanas que expresan TRBC1, pero salvando a las células T sanas que expresan TRBC2. Este efecto técnico se ha demostrado usando los dominios de unión a antígeno de un anticuerpo específico para TRBC1, JOVI-1, en un formato de anticuerpo monoclonal (Ejemplo 6) y en un formato CAR (Ejemplo 10). Los presentes inventores determinaron que las células T que expresan TRBC1 fueron destruidas selectivamente por JOVI-1 en presencia de complemento (Figura 9) o por JOVI-1 CAR (Figura 15).

Este efecto técnico es, por tanto, el resultado de la capacidad de JOVI-1 para unirse específicamente a TRBC1 solamente y no a TRBC2. En otras palabras, el efecto técnico de la invención está mediado por el dominio de unión a antígenos que se une selectivamente a TRBC1 que tiene una cadena pesada variable (VH) y una cadena ligera variable (VL) que comprende las CDRs de SEQ ID Nos: 7 a 12.

Dicho dominio de unión a antígenos que se une selectivamente a TRBC1 puede usarse en enfoques inmunoterapéuticos bajo diferentes configuraciones. Como se explicó anteriormente, el efecto terapéutico demostrado en la presente solicitud utiliza el dominio de unión a antígeno de JOVI-1 en un formato de anticuerpo monoclonal y en formato CAR. Por lo tanto, se esperaría razonablemente que otros formatos terapéuticos basados en JOVI-1, como un anticuerpo conjugado con una entidad quimioterapéutica y un anticuerpo acoplador biespecífico de células T, tengan este efecto porque mantienen la capacidad de discriminar entre TRBC1 y TRBC2.

Por otra parte, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los anticuerpos conjugados a una entidad quimioterapéutica basados en JOVI-1 o de los anticuerpos acopladores biespecíficos de células T basados en JOVI-1 que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. En este sentido, el Capítulo Descriptivo proporciona enseñanzas para generar anticuerpos conjugados a una entidad quimioterapéutica (páginas 29 y 30) y anticuerpos acopladores biespecíficos de células T (páginas 30 y 31). Además, los anticuerpos conjugados a una entidad quimioterapéutica eran ampliamente conocidos en el área técnica en la fecha de prioridad, como pone de manifiesto la existencia de numerosos anticuerpos conjugados a una entidad quimioterapéutica en desarrollo clínico para el tratamiento de diversos cánceres (véase, por ejemplo, la Tabla 1 del documento Goldmacher & Kovtun, 2011, Ther Deliv 2:397-416 - Anexo 5); al igual que los anticuerpos acopladores biespecíficos de células T como se ha explicado anteriormente. Por tanto, sería esperable que la persona medianamente versada en la materia sea capaz de generar anticuerpos conjugados a una entidad quimioterapéutica y anticuerpos acopladores biespecíficos de células T como los reivindicados a partir de las enseñanzas del Capítulo Descriptivo y del conocimiento general en la materia.

Además, vale la pena recordarle a la SIC que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. En el presente caso el Capítulo Descriptivo ilustra 13 Ejemplos con los cuales la persona medianamente versada en la materia podría realizar y evaluar fácilmente la actividad antitumoral de dichos anticuerpos conjugados a una entidad quimioterapéutica basados en JOVI-1 o anticuerpos

acopladores biespecíficos de células T basados en JOVI-1 sin necesidad de recurrir a experimentación adicional excesiva con base en los mismos. Por lo tanto, el alcance reivindicado actual debe ser aceptado ya que está completamente sustentado en el Capítulo Descriptivo.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que las objeciones elevadas por la SIC con respecto a falta de claridad, concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

4. a- El Despacho insiste en que el documento “*Generation of monoclonal antibodies against a human T cell receptor beta chain expressed in transgenic mice*”⁵ (D2) afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 12. Adicionalmente, el Despacho señala que la Reivindicación 18 carece de nivel inventivo a la luz de la patente WO2003093318 (D3).

En particular, el Despacho establece que D2 es el arte previo más cercano al anticuerpo conjugado de la Reivindicación 12, pues divulga un anticuerpo monoclonal JOVI-1 producido por un hibridoma y caracterizado serológicamente mostrando un patrón de unión mucho más amplio a TcR Cβ1 y ninguna reactividad a TcR Cβ2, en donde dicho anticuerpo es el mismo que el reclamado en la solicitud tal y como se evidencia en el Capítulo Descriptivo.

Por otro lado, D3 divulga moléculas biespecíficas caracterizadas por poseer al menos un primer dominio de unión que se une al agente de respuesta inmune de una célula T cDNA 7 (TIRC7) y un segundo dominio de unión que se une a un receptor de células T (TCR) en particular TCR de cadena beta o gamma, así como composiciones que comprenden las moléculas biespecíficas. De acuerdo con el Despacho, D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 18, pues divulga una molécula biespecífica que comprende, un primer dominio de unión que se une a un elemento de respuesta inmune de células T cDNA 7 (TIRC7) y un segundo dominio de unión que se une a un receptor de células T (TCR) en donde dicho TCR es beta.

La SIC señala que la diferencia entre D2 y la Reivindicación 12 es que el anticuerpo aquí reclamado se encuentra conjugado. Adicionalmente, la diferencia entre la Reivindicación 18 y la molécula de unión divulgada en D3 radica en que la molécula biespecífica de la

⁵ Viney JL, et al., (1992). Generation of monoclonal antibodies against a human T cell receptor beta chain expressed in transgenic mice. *Hybridoma*, 11(6): 701-713.

solicitud comprende un primer dominio que se une selectivamente a TRBC1 y comprende las siguientes regiones determinantes de complementariedad (CDR): CDR1 de VH: SEQ ID No. 7; CDR2 de VH: SEQ ID No. 8; CDR3 de VH: SEQ ID No. 9; CDR1 de VL: SEQ ID No. 10; CDR2 de VL: SEQ ID No. 11; y CDR3 de VL: SEQ ID No. 12

El Despacho afirma que no se evidencia efecto técnico asociado al anticuerpo JOVI-1 conjugado reclamado en la Reivindicación 12 ni al anticuerpo biespecífico que comprende las secuencias particulares de los 6 CDRs de unión a TCR beta 1 reclamados en la Reivindicación 18, dado que no se presentan pruebas técnicas que demuestren la bioactividad o funcionalidad del anticuerpo biespecífico.

Por lo tanto, la SIC considera que el problema técnico que pretende resolver la presente invención en las Reivindicaciones 12 y 18 se puede formular de la siguiente manera: “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D2 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?” y “¿Cómo modificar la molécula biespecífica conocida en D3 con el fin de obtener una molécula alternativa?”, respectivamente.

Sin embargo, D2 enseña ensayos de tinción con el anticuerpo JOVI-1 sobre líneas celulares transfectadas, en donde dichos ensayos podrían implicar la formación de un conjugado entre el JOVI-1 y un agente colorimétrico. Adicionalmente, D2 divulga que el anticuerpo reacciona con un 50-75% de células de sangre periféricas positivas a CD3 de diferentes individuos. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 estaría motivada a generar agentes conjugados del anticuerpo JOVI-1, llegando de manera obvia a la Reivindicación 12 y a la Reivindicación 18, en tanto el anticuerpo JOVI-1 ya era conocido en el estado de la técnica citado en el Capítulo Descriptivo y la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a incluir el dominio de unión para el antígeno TcR Cβ1 del anticuerpo JOVI-1 de D2 en un anticuerpo biespecífico de unión a TCR beta como el divulgado en D3, para llegar así al objeto de la Reivindicación 18.

Adicionalmente, las Reivindicaciones dependientes 9 a 11 y 19 a 24 no mencionan alguna característica, que junto con las características de las Reivindicaciones independientes 12 y 18, aporten nivel inventivo, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

b- En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en el cual se adiciona una entidad quimioterapéutica como parte del anticuerpo conjugado que se une selectivamente a

TRBC1 en la Reivindicación 12. Por lo tanto, el anticuerpo monoclonal JOVI-1 divulgado en D2 no hace referencia a i) un anticuerpo conjugado, ii) que además comprende una entidad quimioterapéutica, lo cual posibilita el suministro orientado de dicha entidad a las células que expresan TRBC1 o TRBC2 gracias a la conjugación con un agente selectivo para TRBC.

En segundo lugar, considero respetuosamente que los problemas técnicos objetivos definidos por la SIC son incorrectos puesto que no se basan en el efecto técnico obtenido por la presente invención, es decir, que agentes inmunoterapéuticos basados en JOVI-1 son capaces de eliminar células T cancerosas en un paciente que padece de un linfoma o leucemia de células T positivo para TRBC1, junto con las células T sanas que expresan TRBC1, pero salvando a las células T sanas que expresan TRBC2. A la vista de dicho efecto técnico, el problema técnico que pretende resolver la presente invención en las Reivindicaciones 12 a 17 y 18 a 24 se puede formular de la siguiente manera: “¿Cómo eliminar células T cancerosas en un paciente que padece de un linfoma o leucemia de células T positivo para TRBC1, junto con las células T sanas que expresan TRBC1, pero salvando a las células T sanas que expresan TRBC2?”.

En relación con la objeción por falta de nivel inventivo de las Reivindicaciones 12 a 17 a la luz de D2, me permito reiterar que la capacidad de JOVI-1 para discriminar entre TRBC1 y TRBC2 no se reconoce en D2, como tampoco se reconoce el hecho de que los tumores malignos de células T se pueden tratar con agentes selectivos contra uno de TRBC1 o TRBC2. Como se explicó anteriormente, los autores de D2 no estaban seguros de si JOVI-1 se unía a la región V o C de TCR. Indudablemente, no llegaron a la conclusión de que JOVI-1 era específico para TRBC1; su explicación para la observación de que JOVI-1 reaccionó con un subconjunto (50-75%) de células T es que el epítipo puede estar enmascarado por la interacción del TCR con otras proteínas. De hecho, D2 enseña que JOVI-1 NO es específico para TRBC1, y que se une tanto a TRBC1 como a TRBC2. A este respecto, los datos presentados en la Tabla 1 de D2 (página 706) muestran que la tinción de JOVI-1 se observó con una línea celular que expresa un V β 7 C β 2 TCR y un clon de células T que expresa un V β 6 C β 2 TCR, aunque a niveles más bajos que tinción observada con dos líneas de células T positivas para C β 1 y cuatro clones de células T positivas para C β 1. Por lo tanto, D2 enseña que JOVI-1 se une a líneas celulares positivas para TRBC2.

En cuanto al posible uso clínico de JOVI-1 en la purga de una gran cantidad del repertorio de células T, por las razones indicadas anteriormente, D2 no enseña qué componente del

repertorio de células T se eliminaría con JOVI-1. Indisputablemente, D2 no enseña que el componente a eliminar por JOVI-1 sería el componente positivo para TRBC1 sino uno caracterizado por un determinante de C β diferente.

Así, considero respetuosamente que la objeción por falta de nivel inventivo de las Reivindicaciones 12 a 17 es el resultado de un análisis *ex post facto* o en retrospectiva, basado en el conocimiento de que agentes inmunoterapéuticos basados en JOVI-1 son capaces de eliminar selectivamente células T cancerosas positivas para TRBC1, junto con las células T sanas que expresan TRBC1, pero salvando a las células T sanas que expresan TRBC2. Este efecto no era conocido antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente. Por lo tanto, no existe motivación para que la persona medianamente versada en la materia generase agentes conjugados del anticuerpo JOVI-1 con una entidad quimioterapéutica a partir de las enseñanzas de D2. Por lo anterior, considero respetuosamente que las Reivindicaciones 12 a 17 tienen nivel inventivo a la luz de D2.

El mismo razonamiento es aplicable a la objeción por falta de nivel inventivo de las Reivindicaciones 18 a 24 a la luz de D3 en combinación con D2. D3 describe anticuerpos acopladores biespecíficos de células T que tienen un primer dominio de unión que se une al elemento de respuesta inmune de células T cDNA7 (TIRC7) y un segundo dominio de unión que se une al receptor de células T (TCR). Según la SIC, la persona medianamente versada en la materia incluiría el dominio de unión a antígeno del anticuerpo JOVI-1 descrito en D2 en un anticuerpo acoplador biespecífico de células T como el descrito en D3 para obtener la invención de la Reivindicación 18. Sin embargo, la persona medianamente versada en la materia no tendría ninguna motivación para generar un anticuerpo acoplador biespecífico de células T como el definido la Reivindicación 18 por las razones anteriormente expuestas.

Así las cosas, y a la luz de las diferencias resaltadas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado (las cuales se han resaltado extensivamente en mis respuestas al primer, segundo y tercer exámenes de fondo), vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, 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 a la persona medianamente versada en la materia a combinar las enseñanzas de los documentos⁶, lo cual como se demostró anteriormente no sucede en el presente caso.

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *Óp. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que esta 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**”⁸ (énfasis fuera del texto).*

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia aquí reclamada, pues el efecto de que los agentes inmunoterapéuticos basados en JOVI-1 son capaces de eliminar selectivamente células T cancerosas positivas para TRBC1, junto con las células T sanas que expresan TRBC1, pero salvando a las células T sanas que expresan TRBC2, no podía ser predicho 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 hallar la materia aquí reclamada.

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 los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar de manera obvia y evidente el anticuerpo conjugado y/o el anticuerpo acoplador biespecífico de células T aquí reclamados o sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos biológicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

⁷ Ibídem. Sección 10.8.1

⁸ Superintendencia de Industria y comercio, *Óp. cit.*, sección 2.13.2

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su cuarto examen de fondo han sido resueltas. Por esta razón, solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo 1 - Solicitud de patente ES2676468;
- Anexo 2 - Comunicado de prensa Amgen;
- Anexo 3 - Baeuerle & Reinhardt, 2009, *Cancer Res* 69:4941-4;
- Anexo 4 - Przepiorka et al., 2015, *Clin Cancer Res* 21:4035-9;
- Anexo 5 - Goldmacher & Kovtun, 2011, *Ther Deliv* 2:397-416.