

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0000372

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS CONTRA PROTEÍNA 3 QUE CONTIENE EL DOMINIO DE MUCINA E INMUNOGLOBULINA DE LINFOCITOS T (TIM3)”,

Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

Nuestra Ref.: P2019/000001

RESPUESTA AL OFICIO No. 200531, NOTIFICADO EL 30 ABRIL DE 2020

(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 de prorroga 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 como Modificaciones Voluntarias el 17 de julio de 2019.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 6, 9, 10, 14, 17 y 24;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 7 y 13 a 18, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7, 8, 11 a 13, 15, 18 a 23, respectivamente;
- en la nueva Reivindicación 1 se define “*anticuerpo anti-TIM3*” como “*anticuerpo aislado o una porción de unión a antígeno del mismo, que se une a la inmunoglobulina de células T humanas y al dominio de mucina-3 (TIM3)*” y se limita a las SEQ ID del literal (a1);

- la nueva Reivindicación 2 se limita a la SEQ ID NO: 364 y SEQ ID NO: 60 en la región de cadena variable de cadena pesada y en la región variable de cadena ligera, respectivamente;
- la nueva Reivindicación 7 se limita a las SEQ ID NO: de literal (a1);
- se sustituye “*célula trasformada*” por “*célula huésped*” en la nueva Reivindicación 15, lo cual encuentra sustento en la página 78 del Capítulo Descriptivo;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 8 a 12 que encuentran sustento en las páginas 45 y 154 del Capítulo Descriptivo;
- se ajustan las dependencias y numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

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

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual siguiere modificarlo por:

“ANTICUERPOS CONTRA PROTEÍNA 3 QUE CONTIENE EL DOMINIO DE MUCINA E INMUNOGLOBULINA DE LINFOCITOS T (TIM3)”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

3. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque el anticuerpo anti-TIM3 reclamado no está definido estructuralmente, sino que lo define únicamente por resultados a alcanzar, toda vez que menciona “(a) se une a TIM3 humana soluble; (b) se une a TIM3 humana unida a la membrana; (c) induce o mejora la activación de células T; y opcionalmente: (d) se une a TIM3 de cynomolgus soluble; y (e) se une a TIM3 de cynomolgus unida a la membrana”. El Despacho siguiere modificarlo para que sean definido por las características estructuras del anticuerpo, es decir, la SEQ ID NO de la región

- variable de cadena pesada y la SEQ ID NO de la región de cadena ligera o las SEQ ID NO de los 6 CDRs, o incluir las modalidades preferidas del anticuerpo;
- las Reivindicaciones 3 a 5 no caracterizan estructural y completamente las SEQ ID NO de las 3 CDRs de cadena pesada y las SEQ ID NO de las 3 CDRs de cadena ligera;
 - las Reivindicaciones 3, 6, 7 y 24 no tienen sustento porque no se evidencia el desarrollo de todas las combinaciones entre los diferentes CDRs reclamados en el Capítulo Descriptivo;
 - la Reivindicación 8 no es clara ni concisa porque la expresión *“es al menos aproximadamente 80% idéntica a la secuencia”* es considerada imprecisa y no permite definir el alcance de la invención. El Despacho sugiere modificarla estableciendo la estructura completa del anticuerpo;
 - las Reivindicaciones 9 y 10 no son concisas porque repiten materia entre ellas, sin incluir características técnicas adicionales, del anticuerpo anti-TIM3. Dado que mencionan *“que compite de manera cruzada para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo de referencia”* en la Reivindicación 9 y *“en donde el anticuerpo se une a TIM3 en un mismo epítipo que un anticuerpo de referencia”* en la Reivindicación 10, y éstas no son características técnicas esenciales del anticuerpo. Se sugiere, eliminar dichas expresiones y definir una sola reivindicación;
 - la Reivindicación 16 carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de anticuerpo con las SEQ ID NO reclamadas en las opciones a1 a g4. Se sugiere modificarlo de acuerdo con lo desarrollado y sustentado en el Capítulo Descriptivo;
 - la Reivindicación 17 no es clara porque reclama una molécula biespecífica que comprende el anticuerpo anti-TIM3 unido a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión, pero dicha segunda molécula y su especificidad no está estructuralmente definida;
 - la Reivindicación 20 no es clara porque menciona *“una célula transformada”*. El Despacho sugiere reemplazar por *“línea celular”*;
 - la Reivindicación 23 no es clara porque menciona *“e instrucciones de uso”*. El Despacho menciona que las instrucciones de uso no son una característica técnica esencial del kit;
 - la Reivindicación 24 no es concisa frente a la Reivindicación 7, porque se repite las CDRs de la cadena pesada y las CDRs de la cadena ligera del anticuerpo ya reclamado en la Reivindicación 7 literal (a1), sin características

técnicas esenciales adicionales del anticuerpo. Adicionalmente, no presentan sustento porque reclaman combinaciones de CDRs que no han sido desarrolladas en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 1 a 6, 9, 10, 14, 17 y 24. Por lo que todas las objeciones relacionadas a estas, quedan totalmente superadas.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito señalarle al Despacho, que la nueva Reivindicación 1 ha sido drásticamente limitada a un anticuerpo definido estructuralmente a través de la secuencia de sus 6 CDRs de cadena pesada y de cadena ligera tal y como era solicitado en las tres primeras objeciones del Oficio N° 200531. En este sentido, considero que la nueva Reivindicación 1 ahora define completamente el anticuerpo reclamado a través de sus características estructurales esenciales.

ii) Con respecto a la objeción relacionada a la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 8), me permito respetuosamente llamar la atención del Despacho a la limitación incluida en dicha reivindicación., tal como lo indique en el numeral 1 del presente memorial. Particularmente, se eliminó la referencia a lenguaje de homología y se limitó las secuencias de cadena variable pesada y ligera a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 364 y SEQ ID No: 60, respectivamente.

iii) Referente a la objeción sobre las nuevas Reivindicación Reivindicaciones 7, 15 y 18 (antiguas Reivindicaciones 16, 20 y 13 respectivamente), me permito respetuosamente llamar nuevamente la atención al numeral 1 del presente memorial en donde se menciona que la nueva Reivindicación 7 se limita a las secuencias de aminoácidos del literal (a1), se sustituye el término “*célula trasformada*” por “*célula huésped*” en la nueva Reivindicación 18 y la eliminación de la expresión “*instrucciones de uso*” en la nueva Reivindicación 18. Así las cosas, considero que las objeciones relacionadas a estas reivindicaciones quedan totalmente superadas.

En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a

partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

4. a- El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa y clara para que la persona medianamente versada en la materia técnica sea capaz de reproducirla, ya que no se evidencia el desarrollo ni pruebas técnicas para todos los anticuerpos reclamados por funcionalidad.

Adicionalmente, se presentan incoherencias entre la Figura 8b y el listado de secuencias. En la Figura 8b, se mencionan las siguientes sustituciones específicas: SEQ ID NO: 112 N60Q, SEQ ID NO: 113 N60S, SEQ ID NO: 114 N60A, SEQ ID NO: 115 D101E, SEQ ID NO: 116 P102V, SEQ ID NO: 117 P102Y, SEQ ID NO: 118 P102L, SEQ ID NO: 119 N60Q, P102Y y en SEQ ID NO: 364 N60Q, D101E y en el listado de secuencias se evidencia dichas sustituciones en otras posiciones. El Despacho, presenta el siguiente ejemplo: la SEQ ID NO: 112 tiene Tyr (Y) en la posición 60 pero en la posición 62 se evidencia la sustitución de Asn(N) por Gln (Q); la SEQ ID NO: 113 tiene Tyr (Y) en la posición 60 pero en la posición 62 se evidencia la sustitución de Asn(N) por Ser (S); asimismo, la SEQ ID NO: 115 tiene Phe (F) en la posición 110 pero en la posición 111 se evidencia la sustitución de Asp(D) por Glu(E). El Despacho sugiere realizar las aclaraciones pertinentes respecto a las sustituciones de las secuencias de la región variable de la cadena pesada de la Figura 8b.

b- En respuesta me permito respectivamente señalarle al Despacho que la nomenclatura de mutación utilizada en la Figura 8b se basa en la numeración de Kabat, con lo cual puede que no coincida perfectamente con la numeración de se muestra en la Lista de Secuencias. Pero dado que el Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto reivindica secuencias de aminoácidos específicas, la elección de la nomenclatura utilizada en el Capítulo Descriptivo y en la Lista de secuencias no afecta la patentabilidad de la presente solicitud, y contrario a lo afirmado por el Despacho el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente soporte para el alcance descrito en las reivindicaciones.

Adicionalmente, me permito señalarle al Despacho que la numeración de anticuerpos de Kabat es el estándar más ampliamente adoptado para numerar residuos en un anticuerpo de manera consistente, por lo que para cualquier persona medianamente versada en la materia la identificación de esta numeración no debería generar un problema técnico y es de conocimiento general que al ser un proceso desarrollado en los años 60's este posee leves alteraciones en la numeración de los buques, pero estas son perfectamente entendidas y

aceptadas por la comunidad científica a nivel global. Dado lo anterior, le solicito amablemente al Despacho que reconsidere la supuesta falta de soporte, ya que para el presente caso, 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.

Por todo lo anterior, considero que la objeción el Despacho en relación con la suficiencia del Capítulo Descriptivo queda superada, y por lo tanto este cumple con lo establecido en los Artículos 28 y 29 de la Decisión 486.

5. a- El Despacho considera que la presente invención no posee unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos comunes, lo anterior teniendo en cuenta que el concepto común es anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, el cual se une al dominio de inmunoglobulina de células T humanas y al dominio de mucina 3 (TIM3) (“anticuerpo anti-TIM3”) que se une a TIM3 humana soluble; a TIM3 humana unida a la membrana; o induce o mejora la activación de células T, anticuerpos que ya se encuentran divulgados en WO2016/071448 (D1). Por otro lado, el Despacho identifica (7) grupos inventivos a saber:

- Grupo inventivo 1: El anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 34 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 60 y variantes de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 112-119 y 364 (Grupo conformado parcialmente por las Reivindicaciones. 1 a 6, 8 a 23).
- Grupo inventivo 2: El anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 35 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 61 y variante de cadena pesada que consiste en SEQ ID NO: 120 (Grupo conformado parcialmente por las Reivindicaciones. 1 a 6, 8 a 23).
- Grupo inventivo 3: El anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 36 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 61 (Grupo conformado parcialmente por las Reivindicaciones. 1 a 6, 8 a 23).
- Grupo inventivo 4: El anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena

- ligera (VL) de SEQ ID NO: 60 (Grupo conformado parcialmente por las Reivindicaciones. 1 a 6, 8 a 23).
- Grupo inventivo 5: El anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 38 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 61-63 y variantes del anticuerpo que consiste en la cadena pesada de SEQ ID NO: 121 y cadena ligera que consiste en la SEQ ID NO: 63 (Grupo conformado parcialmente por las Reivindicaciones. 1 a 6, 8 a 23).
 - Grupo inventivo 6: El anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 39 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 60 (Grupo conformado parcialmente por las Reivindicaciones. 1 a 6, 8 a 23).
 - Grupo inventivo 7: El anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 40 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 61 (Grupo conformado parcialmente por las Reivindicaciones. 1 a 6, 8 a 23).

b- En relación con la supuesta falta de unidad de invención, me permito nuevamente llamar la atención sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, mencionadas en el numeral 1 del presente memorial con lo cual se ha limitado al grupo I identificado por el Despacho, el cual se refiere a un único concepto inventivo que corresponde a un anticuerpo aislado o una parte de unión a antígeno del mismo, que se une a la inmunoglobulina de células T humanas y al dominio de mucina que contiene-3 (TIM3) ("anticuerpo anti-TIM3") que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, donde la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 comprenden las SEQ ID NO: 41, 122, 126, respectivamente, y la cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 comprende las SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente.

Es decir, anticuerpos ahora reclamados están abarcados por un único concepto inventivo, el cual no se encuentra divulgado en el documento WO2016/071448. Además, me permito señalarle al Despacho que el Manual Andino de Patentes (MAP), establece que la unidad de la invención debe reconocerse cuando las reivindicaciones comparten una actividad común y características estructurales comunes, como en el presente caso donde los anticuerpos se definen por los mismos CDRs. Así las cosas, las nuevas Reivindicaciones 2 a 18, las cuales dependen directa o indirectamente de la nueva Reivindicación 1, incluyen todos los

elementos de está. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado está dirigido a un solo grupo inventivo, según el grupo (I) señalado por el Despacho.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superada la objeción de unidad de invención, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de unidad de invención establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486, y a la luz del MAP, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

6. a- El Despacho considera que todas las características esenciales reclamadas en la Reivindicación 1 se encuentran anticipadas por D1 y por lo tanto la presente invención no cumplen con el requisito de novedad.

Adicionalmente, el Despacho señala que D1 reclama un anticuerpo se une a TIM3 de humano y cynomolgus, en donde anti-TM3 se selecciona del grupo de inmunoglobulinas IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, el anticuerpo comprende un no efector IgG Fc, es un anticuerpo humano o humanizado, ácidos nucleicos que codifican una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera del anti-TIM3, un vector de expresión que comprende el ácido nucleico, una célula que comprende el vector de expresión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición que comprende el anticuerpo (Resumen, Pág. 42, líneas [6-8], Pág. 52, líneas [3-8], Pág. 2, línea [24], Pág. 6, línea [6], Pág. 54, líneas [5-6], Reivs. 29, 30, 33-39).

Por consiguiente las Reivindicaciones dependientes 2, 11 a 13, 15 y 18 a 22, tampoco cumplen con el requisito de novedad.

b- Al respecto, llamo al numeral 1 del presente memorial donde las Reivindicaciones 1 y 2 se eliminaron. Sin perjuicio de lo anterior, me permito indicar que la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 7), como ya se mencionó en el anterior punto, ha sido drásticamente limitada a los 6 CDR de las regiones variables tanto de cadena pesada como de cadena ligera, especificando las secuencias de aminoácidos que conforman cada una de ellas.

Así, me permito indicar que las características estructurales recitadas en la nueva Reivindicación 1, particularmente las **secuencias específicas** de los CDRs que caracterizan la cadena variable pesada y cadena variable ligera del anticuerpo anti-TIM3 reclamadas **difieren estructuralmente** de las secuencias divulgadas por D1.

A la luz de lo anterior, me permito señalar 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 divulga todas las características técnicas esenciales de los anticuerpos aquí reclamados, por lo que su novedad debe ser reconocida.

7. a- El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y de la patente WO2016/068802 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 3, ya que divulga un anticuerpo anti-TIM3 que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera (Reivindicación 5) para tratar el cáncer (Pág. 6, línea [18]).

El Despacho afirma que a diferencia entre anticuerpo anti-TIM3 divulgado de D1 y el anticuerpo de la Reivindicación 3, consiste en que el anticuerpo comprende CDR3 de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 y SEQ ID NO: 129. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que la Reivindicación 3, no se define la estructura completa del anticuerpo, es decir, que no se caracteriza las SEQ ID de los tres CDRs de cadena pesada y de los tres CDRs de cadena ligera. Por lo tanto en opinión del Despacho, no es posible atribuir pruebas técnicas al anticuerpo tal como está reclamado.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el anticuerpo anti-TIM3 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?”

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 9.4 (disponible en: <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

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>)

Sin embargo, D2 divulga métodos de producción de anticuerpos anti-TIM3 que comprenden la CDR3 de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO: 12 a 20 y 41 (Reivs. 1 a 29), las cuales en opinión del Despacho corresponde al grupo que consiste de: SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 y SEQ ID NO: 12, de la presente solicitud.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias de CDRs alternativas del documento D2 en el anticuerpo de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho considera a D1 el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 9 dado que divulga un anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 8 para tratar el cáncer.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 9 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en la VH de SEQ ID NO: 34 y la VL de SEQ ID NO: 60 y variantes de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 112-119 y 364.

El Despacho afirma que no se evidencia un efecto técnico asociado a incluir variantes de VH seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 112-119 y 364. Sin embargo no se evidencian pruebas técnicas relacionadas con las variantes reclamadas y sustituciones en dichos CDRs del anticuerpo que representen un efecto frente a D1.

Por lo tanto, el problema técnico es *“¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?”*.

Sin embargo, al igual que para la Reivindicación 3, incluir una secuencia específica para la cadena pesada y para la cadena ligera y variantes de cadena pesada para tratar el cáncer, ya está divulgado en D2, que se refiere métodos de producción de anticuerpos anti-TIM3 que comprenden diferentes opciones de secuencias, para la cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 21-29 para la cadena pesada (VH) y para la cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 1-9 (Reivs.1, 31).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias de CDRs alternativas del documento D2 en el anticuerpo de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 9. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención ahora reclama un anticuerpo aislado o una parte de unión a antígeno del mismo, que se une a la inmunoglobulina de células T humanas y al dominio de mucina que contiene-3 (TIM3) ("anticuerpo anti-TIM3") que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, donde la cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 comprenden las SEQ ID NO: 41, 122, 126, respectivamente, y la cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 comprende las SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente. Es decir, la presente invención se refiere a un anticuerpo completamente definido por sus características técnicas esenciales dadas por la estructura de las secuencias de la región variable de la cadena ligera y las secuencias de la región variable de la cadena pesada.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)³. 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 Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D1 divulga un anticuerpo anti-TIM3 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 8 para tratar el cáncer ((Resumen, Pág. 16, línea [17], Pág. 101, líneas [30-32], Reivs. 1-15).

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

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

La presente solicitud difiere de lo enseñado en D1, en la secuencia específica de los 6 CDRs del anticuerpo anti-TIM3 de la nueva Reivindicación 1, lo cual constituye una característica esencial relevante de la materia reclamada y que no es enseñada o divulgada de ninguna manera en el documento citado.

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

Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre los anticuerpos de la presente invención y los divulgados en D1 no proporcionan efecto técnico alguno, pues el anticuerpo divulgado en D1 también es un anticuerpo anti-TIM3 para el tratamiento de cáncer.

Sin embargo, me permito llamar la atención del Despacho sobre los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado. Entre los cuales se encuentran que los anticuerpos de la presente invención tienen la habilidad de unirse a TIM3 tanto humano como cinomolgo con una afinidad muy alta, valores de K_D de 1,6 nM y 17 nM, respectivamente, según lo medido con resonancia de plasmón superficial (Ejemplo 3 – Páginas 494 a 498); y valores de K_D de 0,26-0,48 nM y 0,36-0,48 nM, respectivamente, medidos por análisis de Scatchard (Ejemplo 4 – Páginas 498 a 500). Adicionalmente, el anticuerpo TIM3.18 también induce la producción de IFN- γ por las células T que expresan TIM-3, por ejemplo, midiendo el efecto del anticuerpo TIM3 reivindicado sobre los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) aislados de una variedad de tumores humanos recientes.

Además, en la presente invención, se diseñaron nuevos ensayos para caracterizar los anticuerpos TIM3 con el objetivo de seleccionar específicamente aquellos con las mejores características, entre los cuales me permito traer a colación los siguientes:

- la capacidad de los anticuerpos anti-TIM3 para estimular las células T humanas in vivo, el cual encuentra soporte en el Ejemplo 6 (primer párrafo página 501);
- la actividad estimulante de células, mediante la determinación de la cantidad de IFN- γ secretada por linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), aislados de tejido tumoral fresco, y se incuban en presencia de células CHO irradiadas, que expresan CD3 ("células CHO-OKT3"), en presencia o ausencia de un anticuerpo TIM3 (o control), el cual encuentra sustento en el Ejemplo 13 (páginas 516 a 520);

- los efectos de los anticuerpos TIM3 en un tipo específico de células T, es decir, células Th1, el cual encuentra soporte en el Ejemplo 13 (páginas 516 a 520);
- la proliferación de células T específico utilizando células Th1 polarizadas in vitro, el encuentra soporte en los Ejemplos 13 y 14 (páginas 516 a 521).

Por otro lado, se muestra que los anticuerpos reclamados por la nueva Reivindicación 1, estimulan la proliferación de células T en un ensayo MLR alogénico usando monocitos humanos y células T humanas alogénicas (Ejemplo 16 – Página 523); las cuales carecer de unión a las proteínas relacionadas TIM3 TIM1 y TIM4; se observó la carencia de riesgo en la estabilidad de congelación/descongelación y adicionalmente no se observaron modificaciones químicas en la región CDR durante 12 semanas bajo varias condiciones de muestreo (Ejemplo 18 – Páginas 530 a 532). Además, los anticuerpos reivindicados no promueven la liberación de citoquinas o quimioquinas derivadas de células T, resultado observado en un ensayo preliminar de liberación de citoquinas (Ejemplo 20 – Página 533 a 534) y poseen un tiempo de vida media dentro del cuerpo humano proyectada de aproximadamente 26 días (Ejemplo 19 – Página 532 a 533).

Finalmente el Ejemplo 21 (páginas 534 a 535) enuncia que un anticuerpo TIM3.18 no induce la internalización del receptor TIM3 tras la unión ni causa una regulación negativa del receptor en células T CD8 + activadas de donantes humanos.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser; *“¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1, para que sea capaz de proliferar las células Th1 de una forma estandarizable y adicionalmente tenga propiedades químicas y físicas apropiadas para ser considerados como anticuerpos farmacéuticamente estables en un tiempo biológicamente apropiado?”*

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.

De acuerdo con la Guía de la SIC “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 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, y en particular de procesos, 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 lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1 (que es diferente estructuralmente al anticuerpo reclamado en la presente solicitud), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener moléculas de anticuerpos aislados capaces de unirse TIM3 caracterizados por las secuencias específicas de sus 6CDRs, con las propiedades biológicas listadas anteriormente, como las de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

Ahora bien, con respecto a D2, este divulga un anticuerpo anti-TIM3 que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 21-29 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 1-9 .

De hecho, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D2 por si mismos o en combinación enseñan o sugieren las características estructurales de la materia reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene. Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia de la lectura de D1 y D2 no hubiera estado motivada a combinar los anticuerpo anti-TIM3 de los documento mencionados, particularmente incluyendo las secuencias de CDRs alternativas enseñadas en D2 en el anticuerpo de D1 y obtener los efectos técnicos novedosos y superiores de la presente solicitud. Dado que ninguno de los dos menciona la falta de reactividad cruzada con los

receptores hTIM1 y TIM4, ni la falta de internalización de TIM3 tras la unión de anticuerpo, o la falta de regulación negativa de TIM3.

Así las cosas, 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 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 documentos**⁴. 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**”⁵ (énfasis fuera del texto). Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene 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. En el presente caso, el anticuerpo anti-TIM3 de la presente invención no podría ser predicho con base en los documentos citados ya que las características fisiológicas y funcionales del anticuerpo, la secuencia de sus CDRs y sus características físicas y químicas no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

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). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que el anticuerpo reclamado y su correspondiente efecto técnico no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que selecciona el Despacho.

En particular, en vista que D1 y D2 no enseña la estructura del anticuerpo con todas sus características esenciales, ni la capacidad de unirse del modo específico previamente

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

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

descrito TIM-3 y los resultados proporcionados por el anticuerpo que lo comprende. Por lo tanto, es evidente que a partir de los documentos citados la persona medianamente versada en la materia no hubiese podido predecir de manera obvia las propiedades de los anticuerpos reclamados en la presente invención tal como señala el Despacho.

En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de los anticuerpos reclamados en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

8 a- El Despacho solicita la lista de secuencias de la presente invención como un documento separado al Capítulo Descriptivo, bajo el título “*Listado de secuencias*” de acuerdo a los estándares ST.25.

b- En respuesta a la solicitud del Despacho, adjunto la lista de secuencias en formato electrónico que cumple con los requisitos de la Norma de la OMPI ST-25 en el documento titulado “*Listado de secuencias*”.

9. 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

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por examen adicional
- Listado de secuencias