

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2018/0004090**, solicitud de patente de invención a favor de
GENENTECH INC. Título: “**“ANTICUERPOS ANTAGONISTAS ANTI-TIGIT”**”

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 7303 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 19 de junio de 2020.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios de la Señora Examinadora a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos de la Señora Examinadora:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- se eliminan las reivindicaciones 1, 2, 8 a 13, 17, 18, 37 y 60 a 63;
- las nuevas reivindicaciones 1 a 48 corresponden a las antiguas reivindicaciones 3 a 7, 14 a 16, 19 a 36 y 38 a 59, respectivamente;
- en la nueva reivindicación 3 se adiciona “ X_I ” dentro de la SEQ ID NO: 11;
- en las nuevas reivindicaciones 4 y 5 se elimina el término “*además*”;
- en el preámbulo de la nueva reivindicación 6 se sustituye la expresión “*Un anticuerpo que se une específicamente al TIGIT humano*” por “*El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3*”;
- en las nuevas reivindicaciones 6 a 8 se adiciona el término “y” en medio del ítem a) y b);
- en las nuevas reivindicaciones 6 a 8 se elimina la expresión “*o c) una región variable de cadena pesada como en (a) y una región variable de cadena ligera como en (b)*”;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Título

Siguiendo las sugerencias del examinador y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“ANTICUERPOS ANTAGONISTAS ANTI-TIGIT”

3. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio

i) En cuanto a las objeciones de las antiguas reivindicaciones 1 y 2, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indique en el numeral 1 del presente memorial, en donde se eliminan las reivindicaciones 1 y 2, por lo que considero superada la objeción al respecto.

ii) Respecto a la objeción de la nueva reivindicación 3 (antigua reivindicación 5), me permito señalar que dicha reivindicación ahora reclama que el FRH1 comprende la secuencia de aminoácidos de X₁VQLQQSGPGLVKPSQTL₁SLTCAISGDSVS (SEQ ID NO: 11), donde X₁ es Q o E..., por lo que con dicha modificación cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de identificar en que lugar de dicha secuencia ocurre la sustitución. Así, la nueva reivindicación 3, además de estar recomendada como válida por la Guía de la SIC, cumple con los requisitos estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia.

iii) En cuanto a las objeciones de las nuevas reivindicaciones 6 a 8 (antiguas reivindicaciones 14 a 16, respectivamente), respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que estas reivindicaciones no reclaman el mismo alcance de la nueva reivindicación 1 (antigua reivindicación 3). Particularmente, la nueva reivindicación 1 se encuentra dirigida a un anticuerpo que se une específicamente a TIGIT humano, el cual se define mediante sus seis regiones hipervariables (HVR), mientras que las nuevas reivindicaciones 6 a 8 reclaman el anticuerpo, pero en este caso este se define mediante sus regiones variables de cadena pesada y ligera. Así las cosas, para cualquier persona medianamente versada en la materia es totalmente claro que las reivindicaciones objetadas no cubren el mismo alcance que la reivindicación independiente, ya que dicha persona basándose en su conocimiento en el campo sabría que las reivindicaciones 6 a 8 reclaman un alcance más limitado que la reivindicación independiente. En particular, las reivindicaciones objetadas se definen mediante el conjunto del dominio variable y constante de la región ligera y pesada, mientras que la reivindicación 1 se caracteriza solo por la región variable. Por todo lo anterior, cualquier persona versada en la materia entendería que dichas reivindicaciones no reclaman el mismo alcance por lo que considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, en cuanto a la carencia de soporte, me permito señalar que en las nuevas reivindicaciones 6 a 8 se elimina la expresión “o c) una región variable de cadena pesada como en (a) y una región variable de cadena ligera como en (b)” y se adiciona el término “y” en medio del ítem a) y b), por lo que es totalmente claro que dichas reivindicaciones se caracterizan por comprender una VL y una VH. Así las cosas, las reivindicaciones objetadas se encuentran adecuadamente definidas y soportadas en el Capítulo Descriptivo, y cualquier persona medianamente versada en la materia podría reproducir la presente invención a partir de las enseñanzas del Capítulo Descriptivo sin necesidad de llevar a cabo una experimentación exhaustiva. Así, las nuevas reivindicaciones 6 a 8, además de estar recomendada como válida por la Guía de la SIC, cumple con los requisitos estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia.

iv) Respecto a las objeciones de las antiguas reivindicaciones 17, 18 y 60 a 63, respetuosamente me permito señalar que dichas reivindicaciones se eliminaron del Capítulo Reivindicatorio Modificado que adjunto al presente memorial, por lo que considero superada las objeciones al respecto.

v) Ahora bien, en cuanto a la objeción de falta de claridad y concisión, nuevamente me permito a señalar que las reivindicaciones 1, 8, 17, 18 y 37 se eliminan del Capítulo Reivindicatorio Modificado que adjunto al presente memorial, por lo que considero superada las objeciones al respecto.

Respecto a las reivindicaciones 1 y 6 (antiguas reivindicaciones 3 y 14, respectivamente) respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora ya que la nueva reivindicación 6 ahora depende de las nuevas reivindicaciones 1 a 3, por lo que esta comprende todas las características estructurales mencionadas por dicha reivindicación independiente, y, además, reclama características adicionales que permiten limitar el alcance de la invención y alejarse del arte previo. Por lo tanto, es totalmente claro que el Capítulo Reivindicatorio Modificado solo reclama una reivindicación independiente dirigida a un anticuerpo que se une específicamente a TIGIT humano. Así las cosas, considero superadas las objeciones al respecto.

vi) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. Unidad de invención

Respecto a la objeción de unidad de invención, de nuevo me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminan las reivindicaciones 8 a 13, 17, 18, 37 y 60 a 63, por lo que la presente invención se encuentra dirigida a un anticuerpo que se une específicamente a TIGIT humano que está incluido en el grupo inventivo I identificado por la Examinadora. Por lo tanto, la materia reclamada recae en un único concepto inventivo y la unidad de invención debería ser reconocida a la luz de las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado. No obstante las restricciones realizadas al pliego reivindicatorio, el solicitante mantiene su derecho de presentar solicitudes divisionales a la materia eliminada en esta respuesta en cualquier momento del trámite y conforme a las disposiciones de la Decisión 486.

5. Novedad

Considero superada la anterior objeción, en tanto que se modificó el Capítulo Reivindicatorio tal como se mostró en el primer punto del presente memorial, en donde se eliminan las reivindicaciones 1, 2 y 37, por lo que la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial comprende diferentes características esenciales respecto al documento D1 citado en el Oficio Técnico No. 7303.

6. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 7303, la presente invención cumple con los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora que la reivindicación 1 (antigua reivindicación 3) de la presente invención se encuentra dirigida a un anticuerpo que se une específicamente a TIGIT humano, donde el anticuerpo comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR): una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.

Por su parte, D1 divulga composiciones y métodos para usar esas composiciones para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico. Particularmente, en D1 se demuestra que TIGIT es miembro de una familia recientemente descrita de proteínas relacionadas con el sistema inmunitario que incluye el receptor de poliovirus (PVR, también conocido como NECL5 o CD155), proteínas similares a PVR 1-4 (PVRL1-4), CD96 y CD226, en donde, además, se proporcionan elementos estructurales conservados de esta nueva familia, cuyos miembros desempeñan papeles en la regulación y función inmunitarias, y proporcionan métodos para identificar a otros miembros de la familia.

Como lo señala la Examinadora, la diferencia entre los anticuerpos de D1 y la presente invención consiste en que las secuencias de aminoácidos correspondientes a las regiones hipervariables son diferentes, lo cual nos permite concluir que las características esenciales estructurales de la presente invención son completamente diferentes a las divulgadas por D1. Particularmente, la presente invención reclama anticuerpos anti-TIGIT 4.1D3, los cuales tienen diferentes secuencias HVR, residuos paratópicos, y se unen a residuos epítópicos completamente diferentes de TIGIT humano que el anticuerpo 10A7 de D1. Incluso el ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo de la presente invención describe que los estudios estructurales descritos demuestran que los tres anticuerpos anti-TIGIT 4.1D3, 1A5 y 10A7, reconocen TIGIT en epítomos únicos, que pueden explicar sus características y propiedades funcionales distintas. Por ejemplo, la tabla 17 de la invención muestra que 4.1D3 se une a TIGIT en los residuos Ser78, Ser80 y Lys82, que no están unidos por ninguno de los anticuerpos 1A5 o 10A7 (de D1). Por lo tanto, vale la pena resaltar que los anticuerpos anti-TIGIT 4.1D3 reclamados por la invención no son simplemente anticuerpos alternativos que tienen la misma especificidad que los anticuerpos anti-TIGIT conocidos, sino por el contrario son anticuerpos con características estructurales diferentes a los anticuerpos divulgados en el arte previo. Así las cosas, ninguna persona medianamente versada en la materia se encontraría motivada a seguir las enseñanzas de D1 para llegar a la presente invención, puesto que si lo hiciese obtendría un anticuerpo completamente diferente al aquí reclamado.

Ahora bien, contrario a lo señalado por la Examinadora, el Capítulo Descriptivo de la presente invención muestra en diferentes partes del mismo que dichas diferencias estructurales proporcionan varias ventajas terapéuticas sobre el anticuerpo 10A7 divulgado por D1, las cuales se demuestran mediante los estudios *in vitro* e *in vivo*, en particular, dichos efectos se evidencian en diversos ejemplos de la presente invención, tales como, el ejemplo 3, 4, 6, las tablas 11, 12 y 15 a 17, y en la figura 11. Por ejemplo, el ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo de la presente invención se dirige a estudios de unión y bloqueo *in vitro* de anticuerpos anti-TIGIT, en donde se demostró *in vitro* una actividad funcional mejorada de un anticuerpo 4.1D3 ejemplar usando experimentos de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo. Estos experimentos mostraron que el anticuerpo 4.1D3.Q1E ejemplar bloqueaba la unión de TIGIT humano a PVR humano más fuertemente que el anticuerpo 10A7, en particular, 0.57 nM vs 0.24 nM. De manera similar, el ejemplo 4 y las figuras 5C y 5D describen los estudios *in vivo*, en donde se demostró propiedades farmacocinéticas inesperadamente mejoradas de los anticuerpos 4.1D3 en comparación con el anticuerpo 10A7 de D1. Específicamente, el anticuerpo 4.1D3 ejemplar mostró un tiempo de

retención aumentado favorable en un estudio farmacocinético de siete días en monos cynomolgus en comparación con el anticuerpo 10A7, que tenía una tasa de aclaramiento subóptima para fines terapéuticos. Además de las ventajas funcionales mencionadas anteriormente, en el ejemplo 3 y las figuras 3A a 3D de la presente invención también se describe una ventaja práctica importante para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos. Particularmente, se demostró que el anticuerpo anti-TIGIT 4.1D3.Q1E ejemplar reacciona de forma cruzada con TIGIT humano y cyno TIGIT, mientras que el anticuerpo 10A7 de D1 reacciona de forma cruzada con TIGIT de ratón, pero no con cyno TIGIT. Tal reactividad cinocruzada es ventajosa en el desarrollo preclínico, porque permite que los estudios se lleven a cabo de manera más eficiente y exhaustiva utilizando monos cynomolgus (por ejemplo, en oposición a ratones). En conjunto, la evidencia *in vitro* e *in vivo* de la presente solicitud establece una ventaja terapéutica distinta para los anticuerpos 4.1D3 actualmente reclamados como tratamiento contra el cáncer, en comparación con otros anticuerpos anti-TIGIT conocidos, tales como el anticuerpo 10A7 de D1.

Por todo lo anterior, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que cada una de las ventajas mencionadas anteriormente corresponde a un efecto de las propiedades estructurales de los anticuerpos 4.1D3, por ejemplo, la estructura del dominio de unión determinada por las secuencias de aminoácidos de los seis HVRs.

Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 2 a 48, estas corresponden a reivindicaciones dependientes de la nueva reivindicación 1, ya sea directa o indirectamente, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que estas comprende todas las características de la reivindicación independiente de la que depende, en particular las secuencias de aminoácidos de los seis HVRs, y además adicionan características adicionales que permiten alejar a la presente invención del arte previo citado. Por lo tanto, las reivindicaciones 2 a 48 se diferencian de D1, por las características mencionadas anteriormente, y además el efecto técnico que comprenden, deberían ser consideradas como inventivas a la luz de dichas diferencias con el arte previo citado

Por todo lo anterior, es totalmente claro que, si bien D1 se encuentra dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas del mismo no son válidas teniendo en cuenta la deficiencia del mismo, anteriormente explicadas.

En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en D1, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*¹, por lo anterior, me permito llamar la

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

atención de la Examinadora en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un **proceso creativo e innovador** en donde la cuestión para la Examinadora se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.² Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 7303 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1.

Es más, no es posible prever el anticuerpo de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o método no es **fácilmente derivable** por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un **efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados**, como en la presente invención. Por lo anterior, **nada en el arte previo sugiere ni enseña** esta invención.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

² Íbidem.