

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0004469

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPO ANTI-CTLA-4 HUMANO ACTIVABLE IPILIMUMAB QUE COMPRENDE UN RESTO ENMASCARADOR Y UN RESTO ESCINDIBLE”

Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, CYTOMX THERAPEUTICS, INC.

Nuestra Ref.: P2019/000035

RESPUESTA AL OFICIO No. 1004,
NOTIFICADO EL 02 DE FEBRERO DE 2021
(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 de previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- 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 al momento de radicar la solicitud. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 y 24 a 27;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 11 y 15, las cuales encuentran soporte en las páginas 9 y 12 del Capítulo Descriptivo, respectivamente;
- se limita la Reivindicación 1 para definir las secuencias del resto enmascarador (MM) de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2, la página 8 y las Tablas 4 y 5 del Capítulo Descriptivo;

- se especifican los números de las secuencias (SEQ ID NO) de los restos escindibles (CM) y MM en las nuevas Reivindicaciones 3 a 7 (antiguas Reivindicaciones 4 a 8, respectivamente), lo que encuentra soporte en las Tablas 3 a 6 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 8 a 10 y 16 a 24 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 9 a 11 y 15 a 23, respectivamente;
- se ajustan las dependencias de las reivindicaciones de acuerdo con los cambios realizados.

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 limitación de la materia reclamada inicialmente.

b- Adicional a lo anterior, y con el objetivo de corregir algunas inconsistencias en el Capítulo Descriptivo, me permito anexar al presente memorial las hojas sustitutas de las páginas 66 y 78 del Capítulo Descriptivo. Particularmente, en la página 66, línea 24, se reemplaza “3006 (SEQ ID NO: 313)” por “3006 (SEQ ID NO: 307)”, lo cual encuentra soporte en la página 7 y en la Tabla 3 del Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, en la Tabla 5 de la página 78, se modifica la SEQ ID NO de YV34 (CPNHMPMCHAWQ) de SEQ ID NO: 35 a SEQ ID NO: 34. Esta modificación encuentra soporte en la Tabla 4 del Capítulo Descriptivo.

Al igual que en el literal anterior, vale la pena anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Descriptivo 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.

2. a- El Despacho señala que el título de la presente solicitud debe ser modificado para eliminar la palabra “usos”, ya que estos corresponden a materia no patentable.

b- En respuesta a este punto, y siguiendo la amable recomendación del Despacho, me permito modificar el título de la presente solicitud de la siguiente forma:

*“ANTICUERPO ANTI-CTLA-4 HUMANO ACTIVABLE IPILIMUMAB QUE
COMPRENDE UN RESTO ENMASCARADOR Y UN RESTO ESCINDIBLE”*

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara, dado que se refiere a un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable caracterizado porque: “(...) comprende: (b) un resto escindible (CM); y (c) un resto enmascarador (MM)”, sin embargo, dichos “restos” no se encuentran definidos por sus características técnicas estructurales, por lo que comprenden un sinnúmero de moléculas que actúen como restos escindibles y enmascaradores, las cuales no han sido exploradas en la solicitud. El Despacho sugiere referir la secuencia de aminoácidos de dichas moléculas SEQ ID NO en la reivindicación independiente;
- las Reivindicaciones 2 y 4 a 8, no son claras, porque definen los restos escindibles (CM) y enmascaradores (MM), empleando los términos “YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63, YV64, YV65, y YV66” y “2001, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012, 3001, 3006, 3007, 3008, 3009, 3011, y 3012”, que corresponden a denominaciones arbitrarias y hacen referencia a elementos del Capítulo Descriptivo. El Despacho recomienda eliminar estas referencias y definir los elementos mediante su SEQ ID NO, de acuerdo con lo divulgado en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 12 y 13 no son claras, porque reclaman un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable caracterizado porque “comprende un segundo péptido ligador (LP2)” y “el LP1 y LP2 no son idénticos entre sí”, sin embargo, dichos péptidos ligadores no se encuentran definidos por sus características técnicas estructurales, por lo que comprenden un sinnúmero de péptidos que actúen como ligadores. El Despacho sugiere al solicitante definir la secuencia de aminoácidos de dichas moléculas mediante su SEQ ID NO, de acuerdo con la información contenida en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 24 a 27 hacen referencia a métodos de tratamiento, lo cual corresponde a materia no patentable.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 2 y 24 a 27, por lo que

considero completamente superada cualquier objeción frente a las mismas, en especial aquellas relacionadas con materia excluida de protección por patente.

ii) Ahora bien, frente a la objeción de falta de claridad de la Reivindicación 1, me permito nuevamente llamar la atención sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde, para facilitar el trámite y siguiendo la amable sugerencia del Despacho, la Reivindicación 1 fue limitada para definir las secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO) de los restos enmascaradores (MM). Por esto, me permito solicitar respetuosamente al Despacho que reconsidere su afirmación de que el Capítulo Reivindicatorio no se encuentra debidamente definido por sus características técnicas esenciales, pues el anticuerpo de la Reivindicación 1 se encuentra definido a través de sus características estructurales esenciales.

No obstante, y sin perjuicio de las limitaciones realizadas, me permito señalar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, **sin importar la amplitud de éste**, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este caso, la inclusión de características no esenciales, como definir las secuencias específicas del resto escindible (CM), limitaría de manera injusta el concepto inventivo desarrollado por los inventores, y permitiría que un tercero modificara dicho elemento, tomando ventaja del conocimiento divulgado por esta solicitud sin cometer una infracción, desdibujando así completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

En este caso, las características esenciales del anticuerpo son: (i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); (ii) una cadena liviana que comprende un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562); un resto escindible (CM); y un resto enmascarador (MM), en donde el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01 (SEQ ID NO: 1), YV02 (SEQ ID NO: 2), YV03 (SEQ ID NO: 3), YV04 (SEQ ID NO: 4), YV09 (SEQ ID NO: 9), YV23 (SEQ ID NO: 23), YV24 (SEQ ID NO: 24), YV35 (SEQ ID NO: 35), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV51 (SEQ ID NO: 51), YV61 (SEQ ID NO: 61), YV62 (SEQ ID NO: 62), YV63 (SEQ

ID NO: 63), YV64 (SEQ ID NO: 64), YV65 (SEQ ID NO: 65) y YV66 (SEQ ID NO: 66), (iii) la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VL en la cadena liviana. De hecho, el Capítulo Descriptivo proporciona ejemplos de las secuencias del resto escindible en los párrafos [0118] a [0120] y en la Tabla 3, y estas son reclamadas en reivindicaciones dependientes por tratarse de características técnicas no esenciales.

Por lo tanto, y contrario a la afirmación del Despacho, el alcance de la Reivindicación 1 corresponde a materia completamente definida y limitada, representando una generalización razonable de lo desarrollado en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. De esta manera, teniendo en cuenta que el anticuerpo reclamado se encuentra completamente definido por sus características técnicas esenciales, considero superada cualquier objeción frente a la claridad de la Reivindicación 1, puesto que los límites de la materia reclamada resultan completamente comprensibles para cualquier persona medianamente versada en la materia, quien además estaría en la capacidad de reproducir completamente la invención sin necesidad de recurrir a información adicional diferente de la mencionada en el Capítulo Descriptivo, de tal forma que el Capítulo Reivindicatorio resulta claro y conciso.

iii) En cuanto a la falta de claridad de las Reivindicaciones 3 a 7 (antiguas Reivindicaciones 4 a 8, respectivamente), me permito indicar que siguiendo la amable sugerencia del Despacho se especificaron los números de las secuencias de aminoácidos de CMs y MMs, de acuerdo con la información contenida en las Tablas 3 a 6 del Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, considero superada la objeción frente a la claridad de estas reivindicaciones, toda vez que la materia reclamada se encuentra debidamente definida por sus características técnicas estructurales, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de las reivindicaciones.

iv) Con respecto a la claridad de las Reivindicaciones 12 y 13, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, en tanto que los péptidos ligadores referidos en dichas reivindicaciones son elementos adicionales de las modalidades particulares allí reclamadas, y por lo tanto, no se consideran características técnicas esenciales de los anticuerpos anti-CTLA4 reclamados. Adicionalmente, me permito resaltar que la persona medianamente versada en la materia podría entender clara e inequívocamente cuáles son los posibles péptidos ligadores que pueden contener las modalidades de las Reivindicaciones 12 y 13, y con base en la información divulgada en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, podría seleccionar los

ligadores necesarios para reproducir la invención, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, me permito nuevamente señalar que el Solicitante tiene derecho a reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no debería limitar la materia reclamada a modalidades preferidas o ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo. De hecho, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos 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. Además, vale la pena mencionar 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. De este modo, la restricción a lo estrictamente ejemplificado facilitaría el uso indebido de lo descrito en la solicitud por un posible competidor, haciendo inútil la protección conferida por el sistema de patentes.

v) Así las cosas, y en vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, 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 afirma que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente pueda reproducirla. Particularmente, el Despacho señala que la solicitud reclama un anticuerpo ipilimumab activable que comprende cualquier secuencia

de aminoácidos para los restos enmascaradores y escindibles, sin embargo los Ejemplos 1 a 10 solamente presentan el desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para un anti-CTLA-4 ipilimumab que comprende como resto enmascarador una de las SEQ ID NO relacionadas en la Tablas 4 y 5 y como resto escindible una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 297 a 312 y 320 a 323.

b- En respuesta a esta objeción, nuevamente me permito señalar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, los restos enmascaradores de la Reivindicación 1 fueron limitados a YV01 (SEQ ID NO: 1), YV02 (SEQ ID NO: 2), YV03 (SEQ ID NO: 3), YV04 (SEQ ID NO: 4), YV09 (SEQ ID NO: 9), YV23 (SEQ ID NO: 23), YV24 (SEQ ID NO: 24), YV35 (SEQ ID NO: 35), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV51 (SEQ ID NO: 51), YV61 (SEQ ID NO: 61), YV62 (SEQ ID NO: 62), YV63 (SEQ ID NO: 63), YV64 (SEQ ID NO: 64), YV65 (SEQ ID NO: 65) y YV66 (SEQ ID NO: 66), lo cual se encuentra debidamente soportado por las Tablas 4 y 5 del Capítulo Descriptivo. Igualmente, y de acuerdo a la información divulgada en la Tabla 3 del Capítulo Descriptivo, en la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 4) se especificaron las secuencias de aminoácidos de los restos escindibles como se muestra a continuación:

3. *El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la Reivindicación 2, en donde el CM se selecciona del grupo que consiste en 2001 (SEQ ID NO: 297), 2003 (SEQ ID NO: 298), 2005 (SEQ ID NO: 299), 2006 (SEQ ID NO: 300), 2007 (SEQ ID NO: 301), 2008 (SEQ ID NO: 302), 2009 (SEQ ID NO: 303), 2011 (SEQ ID NO: 304), 2012 (SEQ ID NO: 305), 3001 (SEQ ID NO: 306), 3006 (SEQ ID NO: 307), 3007 (SEQ ID NO: 308), 3008 (SEQ ID NO: 309), 3009 (SEQ ID NO: 310), 3011 (SEQ ID NO: 311) y 3012 (SEQ ID NO: 312).*

Adicional a lo anterior, me permito dirigir la atención del Despacho a las páginas 64 a 67 del Capítulo Descriptivo, en las cuales no sólo se mencionan algunos de los posibles CMs que puede comprender la invención, sino que también se describe el método general para identificar los CMs y las características deseables de los CMs que se pueden utilizar con los anticuerpos anti-CTLA-4 reclamados (véanse páginas 65 y 66 del Capítulo Descriptivo).

Así las cosas, y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, me permito afirmar que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de la información contenida en el Capítulo Descriptivo, y que una persona medianamente versada en la materia podría reproducir la

invención a partir de dicha información y de sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

5. a- El Despacho señala que la presente invención carece de novedad a la luz de la patente WO2010/081173 (D1).

Particularmente, el Despacho señala que D1 anticipa las características esenciales de la materia reclamada en la Reivindicación 1, toda vez que divulga un anticuerpo activable (AA) que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo (AB), capaz de unirse específicamente a su diana; acoplado a un resto enmascarador (MM), capaz de inhibir la unión específica del AB a su diana; y a su vez, acoplado a un resto escindible (CM), capaz de ser escindido específicamente por una enzima; que se selecciona del grupo legumaina, plasmina, TMPRSS-3/4, MMP9, MT1-MMP, cathepsina, caspasa, elastasa de neutrófilos humanos, beta-secretasa, uPA o PSA. El Despacho agrega que en una modalidad particular de D1, el AB es o se deriva de ipilimumab, el cual corresponde al mismo anti-CTLA-4 descrito en la presente solicitud.

Adicionalmente, el Despacho indica que D1 menciona que el anticuerpo activable AA presenta una disposición desde una región terminal amino (N) hasta una región terminal carboxilo (C): (MM)-(CM)-(AB); y que en algunas modalidades, el AA comprende además dos péptidos enlazadores, en donde el primer péptido se ubica entre el MM y el CM y el segundo péptido se ubica entre el AB y el resto MM; y puede comprender un espaciador que hace más accesible para el reconocimiento por la enzima el resto escindible. Asimismo, en algunas modalidades de D1, el AA proporcionado comprende además un resto detectable o un agente conjugado con el AB.

Finalmente, el Despacho resalta que D1 también divulga composiciones farmacéuticas que comprende: un anticuerpo o fragmento de anticuerpo capaz de unirse específicamente a su diana; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Igualmente, D1 proporciona construcciones de ácidos nucleicos que incluyen las secuencias que codifican los AA, estas incluyen vectores de construcciones virales y/o no virales, incluidos plásmidos, que proporcionan la replicación de un ADN codificante de AA capaces de expresarse en una célula huésped procariota o eucariota. Por lo tanto, tanto la Reivindicación 1 como las Reivindicaciones dependientes 3 y 9 a 23 no cumplen el requisito de novedad.

b- i) En respuesta a esta objeción, nuevamente me permito señalar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En

particular, la nueva Reivindicación 1 se encuentra dirigida a un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable que comprende:

(i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y

(ii) una cadena liviana que comprende:

(a) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562);

(b) un resto escindible (CM); y

(c) un resto enmascarador (MM), en donde el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01 (SEQ ID NO: 1), YV02 (SEQ ID NO: 2), YV03 (SEQ ID NO: 3), YV04 (SEQ ID NO: 4), YV09 (SEQ ID NO: 9), YV23 (SEQ ID NO: 23), YV24 (SEQ ID NO: 24), YV35 (SEQ ID NO: 35), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV51 (SEQ ID NO: 51), YV61 (SEQ ID NO: 61), YV62 (SEQ ID NO: 62), YV63 (SEQ ID NO: 63), YV64 (SEQ ID NO: 64), YV65 (SEQ ID NO: 65) y YV66 (SEQ ID NO: 66), y

en donde la cadena liviana tiene la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VL.

ii) En este sentido, me permito resaltar que D1 difiere de la materia aquí reclamada, dado que D1 no divulga un anticuerpo modificado que comprenda las mismas secuencias en el resto enmascarador (MM) descritas en la Reivindicación 1 de la presente invención, es decir YV01 (SEQ ID NO: 1), YV02 (SEQ ID NO: 2), YV03 (SEQ ID NO: 3), YV04 (SEQ ID NO: 4), YV09 (SEQ ID NO: 9), YV23 (SEQ ID NO: 23), YV24 (SEQ ID NO: 24), YV35 (SEQ ID NO: 35), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV51 (SEQ ID NO: 51), YV61 (SEQ ID NO: 61), YV62 (SEQ ID NO: 62), YV63 (SEQ ID NO: 63), YV64 (SEQ ID NO: 64), YV65 (SEQ ID NO: 65) y YV66 (SEQ ID NO: 66).

Así entonces, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención de acuerdo con el MAP el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características esenciales de dicha invención¹. 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

¹ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 9.4.

pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención². En este caso, el arte previo citado no divulga de manera explícita e inequívoca todas las características técnicas de la materia reclamada, por lo cual considero que la novedad de la Reivindicación 1, así como sus dependientes, debe ser reconocida.

6. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 2 y 4 a 8 carecen de nivel inventivo a la luz de D1. Particularmente, el Despacho indica que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 2, dado que divulga un anticuerpo activable (AA) que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo (AB), capaz de unirse específicamente a su diana, donde el AB es ipilimumab (anti-CTLA-4); este se encuentra acoplado a un resto enmascarador (MM), capaz de inhibir la unión específica del AB a su diana; y a su vez, acoplado a un resto escindible (CM), capaz de ser escindido específicamente por una enzima.

El Despacho señala que la diferencia entre el anticuerpo reclamado en la Reivindicación 2 y aquel divulgado en D1 consiste en que el anticuerpo de la presente solicitud comprende el resto enmascarador (MM), que se selecciona del grupo que consiste en: YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63, YV64, YV65, y YV66. No obstante, el Despacho afirma que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, toda vez que estos no se encuentran definidos mediante sus características técnicas estructurales, es decir, mediante sus secuencias completas de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO).

Por lo tanto, de acuerdo con el Despacho, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: *¿Cómo modificar el anticuerpo activable conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo activable alternativo?*

Sin embargo, el Despacho afirma que D1 ya menciona un procedimiento para el análisis y aislamiento de restos enmascaradores (MM) para un anti-CTLA-4, donde los restos enmascaradores se aislaron de una biblioteca combinatoria de 1010 péptidos aleatorios de 15 residuos de aminoácidos. Según D1, el acoplamiento de ipilimumab (AB) con un MM y con un CM genera un anticuerpo activable, en donde dicho CM, al ser escindido por un agente de escisión, por ejemplo, por una proteasa y/o el enlace disulfuro cisteína-cisteína, da como resultado un estado escindido que permite la unión del anticuerpo al antígeno, en

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>)

tanto que, en un estado no escindido, en presencia del objetivo, la unión del anticuerpo al antígeno es inhibida por el MM.

En consecuencia, el Despacho sostiene que la persona medianamente versada en la materia podría llevar a cabo un proceso para obtener un anti-CTLA-4 activable como el divulgado en D1, para obtener de forma obvia y evidente la materia reclamada en la Reivindicación 2. De este modo, el Despacho concluye que tanto la Reivindicación 2 como las Reivindicaciones dependientes 4 a 8 no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito reiterar que la Reivindicación 2 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y que la Reivindicación 1 fue limitada para definir las secuencias de aminoácidos particulares de los MMs que puede comprender el anticuerpo reclamado. Así, nuevamente me permito señalar que el actual Capítulo Reivindicatorio está dirigido a un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable que comprende:

(i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y

(ii) una cadena liviana que comprende:

(a) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562);

(b) un resto escindible (CM); y

(c) un resto enmascarador (MM), en donde el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01 (SEQ ID NO: 1), YV02 (SEQ ID NO: 2), YV03 (SEQ ID NO: 3), YV04 (SEQ ID NO: 4), YV09 (SEQ ID NO: 9), YV23 (SEQ ID NO: 23), YV24 (SEQ ID NO: 24), YV35 (SEQ ID NO: 35), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV51 (SEQ ID NO: 51), YV61 (SEQ ID NO: 61), YV62 (SEQ ID NO: 62), YV63 (SEQ ID NO: 63), YV64 (SEQ ID NO: 64), YV65 (SEQ ID NO: 65) y YV66 (SEQ ID NO: 66), y

en donde la cadena liviana tiene la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VL.

Por otro lado, y como señalé en el punto 5.b.ii de este memorial, si bien D1 divulga anticuerpos modificados que contienen un anticuerpo o fragmento de anticuerpo (AB) modificado con un resto enmascarador (MM) y con un resto escindible (CM), dando como

resultado anticuerpos activables (AA); D1 no divulga o enseña las secuencias particulares de los MMs como los definidos en la Reivindicación 1. Asimismo, D1 no contiene enseñanza alguna que guíe de manera inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a realizar las combinaciones de anticuerpo, MM y CM particulares reclamadas en la presente invención.

En ese sentido, es claro que D1 no ofrece las enseñanzas o sugerencias suficientes para motivar a una persona medianamente versada en la materia a modificar los anticuerpos señalados en el arte previo, de forma que pueda llegar de manera obvia y evidente a los anticuerpos activables anti-CTLA-4 de la presente invención; mucho menos a predecir razonablemente los efectos técnicos asociados a dichos anticuerpos.

De hecho, contrario a la opinión del Despacho, los anticuerpos reivindicados exhiben resultados sorprendentes. Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho sobre los resultados presentados en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. En particular, el Ejemplo 4 demuestra que los anticuerpos anti-CTLA-4 activables que contenían los MM reclamados presentaban una unión reducida a CTLA-4 en comparación con ipilimumab (YV1) (véanse Figuras 3A a 3E, 4A a 4D, 5A a 5F, 6A y 6B), y que dicha unión reducida era generada específicamente por la presencia de dichos MM en el anticuerpo anti-CTLA-4 (véanse figuras 7C y 7D). Asimismo, los resultados obtenidos en un modelo de adenocarcinoma de colón MC 38 en ratones (Ejemplo 5) demuestran que los anticuerpos anti-CTLA-4 reclamados pudieron controlar el crecimiento tumoral de manera tan efectiva como el ipilimumab tradicional (véase Figuras 9C a 9F), con la ventaja adicional de presentar menos riesgo de efectos secundarios indeseables, debido a que no presentan actividad anti-CTLA-4 fuera del tumor (véanse Figuras 12C a 12F). Esta característica se atribuye a la presencia del resto escindible en los anticuerpos reclamados, cuya escisión mediante proteasas (específicas del tumor) permite la eliminación del resto de enmascaramiento. En relación con este punto, es importante recordar que cuando un anticuerpo está en circulación lejos del tumor, es decir, cuando no se encuentra en el microambiente del tumor (donde se localizan las proteasas específicas del mismo), el resto enmascarador permanece intacto y reduce la habilidad del anticuerpo de unirse a CTLA-4. Como resultado, los anticuerpos anti-CTLA4 activables reclamados presentan una menor toxicidad en tejidos que no corresponden al objetivo.

Adicionalmente, me permito resaltar que la persona medianamente versada en la materia reconocería que, para que los anticuerpos tuvieran los efectos deseados, el tipo de restos escindibles utilizados es crucial. Esto encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, el cual

detalla los métodos empleados para identificar y seleccionar los restos escindibles específicos divulgados (*i.e.* aquellos residuos mencionados en la Reivindicación 3 y en la Tabla 3), de acuerdo a características como: (i) estabilidad en la circulación sistémica del organismo; (ii) baja susceptibilidad a escisión por proteasas circulantes como plasmina, trombina, activador tisular del plasminógeno (tPA) o calicreína (KLK); (iii) no son tóxicos; (iv) generalmente no son susceptibles de escisión en sitios potenciales de toxicidad tales como la piel por proteasas como ADAM 9, ADAM 10, ADAM 17 y/o calicreínas, y (v) están activos en un sitio previsto de tratamiento y/o diagnóstico (*i.e.* tumores). Además de lo anterior, el Capítulo Descriptivo indica que los restos escindibles identificados se seleccionan para proteasas que están sobreexpresadas en un sitio previsto de terapia y/o diagnóstico, pero que típicamente no se expresan en o en un tejido normal.

De acuerdo con lo anterior, la persona medianamente versada en la materia entendería que los restos escindibles divulgados en la presente solicitud comparten características comunes, las cuales son benéficas para la actividad de los anticuerpos activables anti-CTLA4 reclamados. Por lo tanto, si bien los ejemplos no demuestran los efectos terapéuticos de cada combinación de ipilimumab, resto enmascarador y resto escindible, la persona medianamente versada en la materia podría entender claramente que las otras combinaciones divulgadas tendrían un comportamiento similar.

iii) Así las cosas, y en vista de las modificaciones y argumentos presentados anteriormente, me permito llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando presentan 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 previo³. De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (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*”⁴ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, se cumplen ambas condiciones, ya que D1 no proporciona una guía suficiente para que para una persona medianamente versada en la materia llegue de manera

³ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.8.1.

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

obvia y evidente a generar anticuerpos con las secuencias de aminoácidos particulares de los MMs reclamados en la Reivindicación 1, ni mucho menos ofrece sugerencias que le permitieran a tal persona tener una expectativa razonable de observar los resultados biológicos demostrados en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. Por lo anterior, considero que el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

7. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo. 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;
- Hojas Sustitutas - Páginas 66 y 78;
- Recibo de pago por modificaciones voluntarias.