

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0011486

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3 Y CD123”

Solicitante: XENCOR INC.

Nuestra Ref.: P2017/000231

RESPUESTA AL OFICIO No. 3368, NOTIFICADO EL 15 DE MARZO DE 2021

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. 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 el 5 de julio de 2019, en respuesta al primer examen de fondo. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se limita la Reivindicación 1, de manera tal que ahora se especifica que el anticuerpo heterodimérico biespecífico reclamado es capaz de unirse a CD123 y CD3.

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

2. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara porque no define las características técnicas funcionales del anticuerpo biespecífico reclamado. Adicionalmente, no menciona que el HC2 (scFv-Fc) reconoce el antígeno CD3 y el HC1 (Fab-Fc) junto con el LC reconocen el antígeno CD123;
- las Reivindicaciones 3 y 4 no son concisas porque reclaman la misma materia y se diferencian únicamente por su preámbulo. Además, la Reivindicación 4 no es clara porque reclama “*Una composición de vector de expresión*”, pero la define por comprender tres ácidos nucleicos y no tres vectores de expresión.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial, en donde particularmente, y con el único objetivo de facilitar el trámite, se ha adicionado la funcionalidad del anticuerpo, el cual es capaz de unirse a CD123 y CD3. Adicionalmente, me permito resaltar que en respuesta al primer Examen de Fondo se incluyeron las definiciones de las secuencias de HC1 (Fab-Fc) con SEQ ID NO: 468, de HC2 (scFv-Fc) con SEQ ID NO: 469 y el LC con SEQ ID NO: 470 del anticuerpo, de esta forma el anticuerpo reclamado se encuentra claramente definido por todas sus características técnicas estructurales y funcionales, dadas por la estructura de sus secuencias y su diana biológica, con lo cual considero totalmente superada la objeción relacionada.

ii) Con respecto a la supuesta falta de concisión de las Reivindicaciones 3 y 4, contrario a lo señalado por el Despacho, éstas no corresponden a la misma materia, en tanto la Reivindicación 3 está dirigida a una composición de ácido nucleico que comprende las tres secuencias de ácido nucleico que codifican la molécula de anticuerpo biespecífico reclamada, mientras que la Reivindicación 4 hace referencia a una composición que comprenda dichos ácidos nucleicos integrados en uno o más vectores de expresión, es decir, la Reivindicación 4 tiene **un alcance más limitado** que lo reclamado por la Reivindicación 3. Por lo tanto, contrario al entendimiento del Despacho, la Reivindicación 4 no reclama una composición que comprende tres vectores de expresión sino tres secuencias de ácido nucleico que pueden estar incorporadas en uno o más vectores de expresión, por ejemplo, las tres secuencias en un único vector de expresión o cada una de las secuencias en un vector, como se ilustra en las páginas 119 y 120 del Capítulo Descriptivo. De lo anterior se desprende que la sugerencia del Despacho en el sentido de definir tres vectores de expresión, resulta excesiva y solamente limitaría injustamente el alcance de protección al que el inventor tiene derecho. Adicionalmente para cualquier

persona medianamente versada en la materia resulta completamente claro el alcance de la Reivindicación 4, pues dicha persona entendería que un vector es una secuencia de ácido nucleico y por lo tanto es apropiado definir la composición en términos de los ácidos nucleicos que esta comprende.

iii) A la luz de las limitaciones realizadas y los argumentos señalados anteriormente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, de tal forma que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia, la cual podría 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.

3. a- El Despacho señala que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las patentes EP2839842 (D1) y WO2014/145806 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo biespecífico que se une a CD123 y a CD3, que comprende un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 26 (Pág. 12, párr. [0084]) y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 25 de unión a CD123 (Pág. 13, párr. [0086]) y un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 22 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 21 de unión a CD3 (Pág. 12, párr. [0082], Pág. 13, párr. [0088]). El anticuerpo se une a CD3 humano con una K_D de 12,3 nM y a CD123 humano con una K_D de 0,14 nM (Fig. 18). Asimismo, demostró una citotoxicidad de células T redirigida, con valores de EC_{50} entre 0,01 y 0,5 ng/mL (Ejemplo 3, Tabla 4) y una actividad antitumoral *in vivo* a dosis de 0,08 µg/kg y 0,004 mg/kg (Ejemplo 6, Figs. 7B y 8).

El Despacho señala que las secuencias de CDRs del dominio de unión a CD123 del anticuerpo divulgado en D1 son idénticas a las reclamadas en la presente solicitud, excepto por un aminoácido en el CDR1 de cadena ligera y las CDRs del dominio de unión a CD3 de D1 difieren en 4 aminoácidos del anticuerpo reclamado en la presente solicitud.

Adicionalmente, el Despacho afirma que la diferencia entre el anticuerpo biespecífico divulgado en D1 y el anticuerpo de la Reivindicación 1, consiste en que el anticuerpo reclamado no se encuentra caracterizado funcionalmente.

Así las cosas, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención según el Despacho es: *“¿Cómo modificar el anticuerpo biespecífico de unión a CD123 y CD3 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo biespecífico alternativo?”*

Sin embargo, el Despacho afirma que el incluir regiones constantes alternativas en un anticuerpo biespecífico, ya está divulgado en D2 que hace referencia a anticuerpos heterodiméricos que comprenden: un primer monómero que comprende un primer dominio constante de cadena pesada que contiene un primer dominio Fc variante y un primer dominio de unión a antígeno, y un segundo monómero que comprende un segundo dominio constante de cadena pesada que contiene un segundo dominio Fc variante y un segundo dominio de unión a antígeno, donde uno de los dominios de unión se une a CD3 y el otro reconoce un antígeno tumoral, que puede ser CD123.

El Despacho señala que en una modalidad particular de D2, se divulga un formato de *“abridor de botella”* que comprende un scFv y un fragmento Fab. Adicionalmente, el documento divulga una serie de variantes de heterodimerización, de punto isoeléctrico y estéricas en regiones Fc. Adicionalmente, D2 también señala un dominio de unión a CD3 de SEQ ID NO: 461 que presenta 100% de identidad con la SEQ ID NO: 469 reclamada en la solicitud, y una región constante de cadena ligera kappa de SEQ ID NO: 1, que es 100% idéntica a la región constante incluida en la SEQ ID NO: 470 reclamada en la solicitud.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir las regiones Fc variantes divulgadas en el documento D2 en el anticuerpo biespecífico de D1, para así llegar directamente al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Sumado a lo anterior, D2 divulga ácidos nucleicos, vectores de expresión y células hospederas que producen los anticuerpos heterodiméricos, composiciones que los comprenden y métodos para producir los anticuerpos que consisten en cultivar células hospederas que comprenden ácidos nucleicos que los codifican, bajo condiciones en las que se expresan los anticuerpos y recuperarlos, por lo que las Reivindicaciones dependientes 2 a 7 no aportan nivel inventivo al anticuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1, por lo que también se consideran obvias.

b- i) En primer lugar, es importante insistir en que la presente invención reclama un anticuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse a CD123 y CD3 que comprende la HC1 (Fab-Fc) de SEQ ID NO: 468, la HC2 (scFv-Fc) de SEQ ID NO: 469 y

la LC de SEQ ID NO: 470, también conocido como XENP14045. Es decir, la presente invención se refiere a un anticuerpo completamente definido por sus características técnicas esenciales dadas por la estructura de las secuencias y su diana biológica.

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)¹. 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 el anticuerpo MGD006, un anticuerpo anti-CD123 x anti-CD3 en un formato de diacuerpo DART (como se muestra en la Figura 2 de D1).

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

Contrario al análisis del Despacho la única diferencia entre el anticuerpo reclamado y D1 no es que el primero comprende regiones constantes específicas para los dominios de unión a CD123 y CD3. En particular, como se describe en el artículo de Chichili GR, et al (2015)², que se anexa al presente escrito para la inmediata referencia del Despacho, el anticuerpo MGD006 que se enseña en D1 carece de una región Fc ya que está diseñado para eliminarse rápidamente y, por lo tanto, requiere de liberación continua.

Adicionalmente, como lo menciona el Despacho, la presente solicitud difiere de lo enseñado en D1, en las secuencias de las CDR y las regiones variables descritas en D1. Sin

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

² Chichili GR, et al. (2015). A CD3xCD123 bispecific DART for redirecting host T cells to myelogenous leukemia: preclinical activity and safety in nonhuman primates. *Science Translational Medicine*. 7(289).

embargo, respetuosamente me permito señalar que la comparación realizada por el Despacho entre estas no es del todo correcta, en tanto y como se evidencia en los alineamientos presentados a continuación:

Dominios de unión a CD123: COMPARACIÓN SEQ ID 468 de la solicitud Y REGIÓN VARIABLE DE CADENA PESADA SEQ ID 26 de D1: CDRs son idénticas pero las regiones difieren en 6 aminoácidos

Table with 3 columns: Sequence ID, Amino Acid Sequence, and Position. It compares two sequences, EP2839842A1_26 and WO2016182751A1_468, showing differences in the CDR regions highlighted by red boxes.

Alineamiento entre la SEQ ID NO: 470 del anticuerpo reclamado en la solicitud y la región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 25) del dominio de unión a CD123 del anticuerpo divulgado en D1. Los recuadros rojos indican las CDR: un AA del CDR diferente y adicional cinco las diferentes en la región variable.

Table with 3 columns: Sequence ID, Amino Acid Sequence, and Position. It compares two sequences, EP2839842A1_25 and WO2016182751A1_470, showing differences in the CDR regions highlighted by red boxes.

Para el alineamiento entre SEQ UD 469 y SEQ ID NO 22 y SEQ ID NO 21 de D1 de la región variable que se une a CD3:

Table with 3 columns: Sequence ID, Amino Acid Sequence, and Position. It compares multiple sequences (EP2839842A1_21, WO2016182751A1_469, EP2839842A1_22) showing differences in the CDR regions highlighted by red boxes.

- las secuencias de las regiones variables de HC de los dominios de unión a CD123 de SEQ ID NO: 468 y SEQ ID NO: 26 de D1 difieren en 6 aminoácidos comparándolas con las secuencias reclamadas en la presente solicitud;

- las secuencias de la región variable de cadena ligera del dominio de unión a CD123 de SEQ ID NO. 470 y SEQ ID NO: 25 de D1 difieren en 6 aminoácidos comparándolas con las secuencias reclamadas en la presente solicitud, en donde uno de dichos aminoácidos está dentro de una CDR; y
- las secuencias de las regiones variables de LC del dominio de unión a CD3 de SEQ ID NO: 469 y SEQ ID NOs: 21 y 22 de D1, difieren en 9 y 3 aminoácidos, respectivamente, comparándolas con las secuencias reclamadas en la presente solicitud, en donde 2 aminoácidos en cada caso están dentro de las CDR.

Por lo tanto, el anticuerpo biespecífico heterodimérico reclamado no difiere únicamente de MGD006 en las regiones Fc, como concluye el Despacho a partir de los alineamientos realizados. Por el contrario, existen diferencias estructurales **adicionales** y críticas en las regiones variables y las CDR.

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

En este punto me permito enfatizar los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado. Particularmente, en los Ejemplos del Capítulo Descriptivo, se demuestra que el anticuerpo biespecífico reivindicado está optimizado para poseer una alta afinidad por CD123, presentándose una K_D de 0,1 nM (Ejemplo 3 la Figura 160C), y para poseer una estabilidad mejorada (último párrafo del Ejemplo 3). Adicionalmente los datos del modelo animal descritos en el Ejemplo 2 demuestran que el anticuerpo reivindicado proporciona una actividad citotóxica en células T redirigida (RTCC) efectiva, mediante la administración única de una dosis intravenosa. Adicionalmente el Ejemplo 3 y la Figura 161 demuestran que el dominio de unión anti-CD 123 de XENP14045 presenta un aumento en la estabilidad medido por T_m (+5C frente a la quimera original y + 4C frente a la variante de H1L1 original).

Sumado a lo anterior, en la página 139 del Capítulo Descriptivo y en las Figuras 160A y 160B, se describe una comparación entre las afinidades por CD123 entre un clon anti CD123 murino denominado “7G3 H0L0”, frente a un clon humanizado denominado “7G3 H1L1”, evidenciándose que la humanización dio como resultado una pérdida de afinidad por CD123 (0,2 nM para H0L0 frente a 2,1 nM para H1L1 en el contexto de Fabs). Esta pérdida de afinidad correspondió a la pérdida de potencia RTCC; pérdida igualmente demostrada en la Figura 156D, en donde se compara 12986 (que tiene H0L0) y 12987 (que tiene H1L1). Así mismo, el clon humanizado “7G3 H1L1” fue madurado por afinidad (“biblioteca 1”), y se ensayó en un ensayo de unión de KG-1a así como en un ensayo de

RTCC, como se muestra en la Figura 159B, demostrándose que aunque aquella primera vuelta de optimización mejoró la afinidad y la eficacia de las variantes, se requería una optimización adicional.

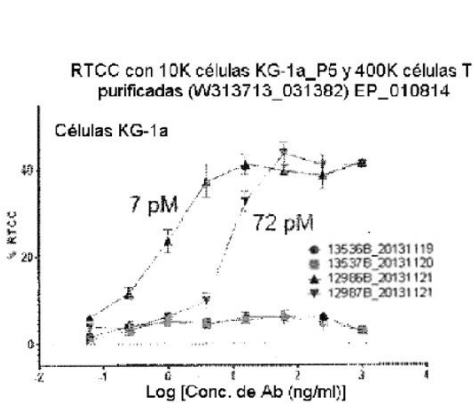


Figura 156D

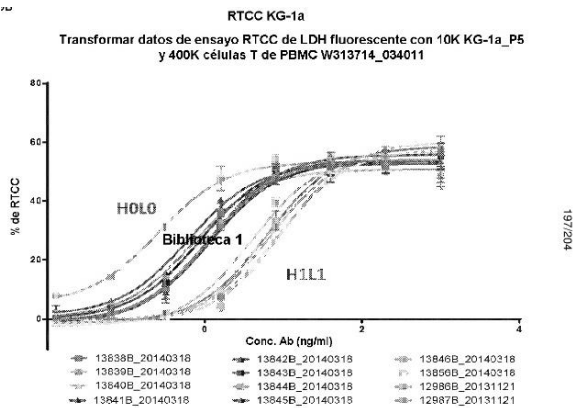


Figura 159B

En vista de lo anterior se nuevamente optimizó por afinidad el clon humanizado “7G3 H1L1” ("biblioteca 2") proporcionando una variante particular (7G3 H1.109 L1.57) que mostró una afinidad de 0.1 nM por CD123 (en el contexto de Fab; ver Fig. 160C), retornando a la afinidad de unión a los niveles de H0L0 así como el retorno de la actividad de RTCC. El mejor variante, XENP14045 tenía mejor afinidad que la primera secuencia de humanización (H1L1; mostrando una mejora de +21 veces con respecto a H1L1), así como un aumento de actividad de dos veces con respecto al anticuerpo murino parental (7G3; H0L0).

Así las cosas, no es claro por qué el Despacho simplemente desestima los efectos técnicos derivados de las diferencias estructurales a pesar de haber aportado información relevante en respuesta al primer examen de fondo o por qué el Despacho no ha explicado la razón por la cual considera que dichos efectos demostrados serían predecibles considerando las diferencias estructurales señaladas. Aún más, en este punto me permito señalar que el Ejemplo 13 y la Figura 18 de D1 proporcionan datos que muestran que el anticuerpo MGD006 se une a CD3 humano con una K_D de 12,3 nM y a CD123 humano con una K_D de 0,14 nM, mientras que la variante particular 7G3 H1.109 L1.57 de la presente solicitud, presenta una afinidad de 0,1 nM para CD123, y presentando además una mayor estabilidad, una actividad RTCC eficaz como dosis única IV y un aumento de dos veces en la actividad con respecto al biespecífico con H0L0. De acuerdo a lo anterior, para cualquier persona medianamente versada en la materia **no** sería obvio que el dominio de unión de CD123 humanizado particular del anticuerpo reclamado tuviera una mayor afinidad de unión en comparación con los clones anti-CD123 “7G3 H0L0” y “7G3 H1L1”,

como tampoco sería predecible la estabilidad mejorada resultante de la humanización de dicho dominio de unión a CD123. En consecuencia, el anticuerpo biespecífico reclamado en la presente invención difiere de lo divulgado en D1 tanto en su secuencia como en su estructura y dichas diferencias proporcionan ventajas técnicas en cuanto a una mejor afinidad y estabilidad.

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?*”

Dado que el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta las diferencias estructurales ni los efectos técnicos mencionados anteriormente, es formulado de manera incorrecta como “*¿Cómo modificar el anticuerpo biespecífico de unión a CD123 y CD3 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo biespecífico alternativo?*”. Sin embargo considero que el problema técnico debería ser formulado como: “*¿Cómo proporcionar un anticuerpo biespecífico de unión a CD123 y CD3 con una mayor estabilidad, una actividad RTCC eficaz y un aumento significativo de ésta?*”

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 en su secuencia y estructura al anticuerpo reclamado en la presente solicitud), una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna para obtener moléculas de anticuerpos aislados capaces de unirse CD123 y CD3 caracterizados por sus secuencias específicas, con las propiedades listadas anteriormente, como las de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

Ahora bien, con respecto a D2, este divulga un heterodímero biespecífico que comprende un scFv anti CD3 unido al extremo C-terminal de la cadena pesada de un anticuerpo que se une a un antígeno, tal como un TAA, y que contiene las sustituciones de la región Fc descritas y enumeradas en su Reivindicación 1. D2 también describe un anticuerpo CD3 humanizado que comprende las CDR enumeradas en al menos las Reivindicaciones 16, 23, 30 y 37 (párrafos [0014], [0015], [0098], [0189], [0190] e ilustrados en las Figuras 2K, 12, 14A; ejemplo 9), según el ISR. Por lo tanto, es pertinente señalar que D2 incluye una larga lista de posibles antígenos que abarca tres páginas (par. [00189] a [00190]), y en ninguna parte sugiere la combinación de CD3 con CD123. De hecho, el párrafo [00192] describe que las realizaciones preferidas son combinaciones de CD3/CD19, CD3/CD33 y CD3/CD38. Del mismo modo, los párrafos [00194] y [00195] que mencionan dianas oncológicas también corresponden a una larga lista que **no** menciona CD123.

Sumado a lo anterior, D2 **no** contiene ningún indicio de ninguna secuencia específica asociada con el anticuerpo divulgado, en particular, con las regiones variables del dominio de unión a CD123. De hecho, el Despacho realiza la comparación entre las secuencias de la presente solicitud con la SEQ ID NO: 461 (figura 18 de D2), pero en dicha secuencia, CD3 se conjuga con CD19 en lugar de CD123, resultando así en dos dianas biológicas completamente diferentes.

Así las cosas, me permito señalar que, 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 del anticuerpo reclamado en la presente solicitud o los efectos que este tiene. Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia de la lectura de D1 y D2 no hubiera estado motivada incluir las regiones Fc variantes de D2 en el anticuerpo biespecífico de D1, particularmente porque D2 no señala que dicha secuencia pueda unirse a CD123 y CD3 y obtener los efectos técnicos novedosos y superiores de la presente solicitud. Dado que ninguno de los dos menciona mayor afinidad de unión o la estabilidad mejorada que posee el anticuerpo reclamado.

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 Manual Andino de Patentes (a partir de aquí 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 documentos³. 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***”⁴ (énfasis fuera del texto). Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) 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***⁵. En el presente caso, el anticuerpo anti-CD123 y anti-CD3 de la presente invención no podría ser predicho con base en los documentos citados ya que las características estructurales y funcionales del anticuerpo y la secuencia de sus dominios 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.

Es más la persona medianamente versada en la materia, de las enseñanzas de D1 habría encontrado que de:

- D1 establece que se sabe que los diacuerpos se eliminan rápidamente de la circulación (párrafo [0015 de D1]);
- explica que, para prolongar la vida media in vivo de tales diacuerpos, pueden comprender además una región Fc de inmunoglobulina o un dominio de unión a albúmina (par. [0078] de D1);
- describe la estructura y secuencia de dichos anticuerpos modificados (Fig. 3A y 3B y par. [0114] a [0135] de D1).

Es más, D1 no enseña, sugiere o siquiera motiva a la persona medianamente versada en la materia a preparar un anticuerpo biespecífico heterodimérico; en su lugar, dicha persona estaría motivada a utilizar el formato de diacuerpo descrito y las secuencias específicas de

³ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

la región Fc de inmunoglobulina o dominio de unión a albúmina para resolver el problema técnico. Con lo cual respetuosamente me permito señalar que el Despacho no proporciona ningún argumento que explique el qué motivaría a dicha persona a ignorar dichas enseñanzas, y emprender un nuevo programa de investigación para preparar un anticuerpo biespecífico heterodimérico que tenga (i) un formato diferente, (ii) una región de unión a CD123 diferente y (iii) una región de unión a CD3 diferente. El Despacho, parece considerar que las diferencias antes señaladas en las regiones variables y las CDR son menores, pero en realidad proporcionan los efectos técnicos sorprendentes y novedosos de la presente solicitud.

Es más, suponiendo hipotéticamente que dicha persona si hubiera encontrado motivación en realizar lo antes mencionado tal como al parecer es el entendimiento del Despacho, 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***”⁶ (énfasis fuera del texto), con lo cual, incluso suponiendo que dicha persona ignore las enseñanzas de D1, y se embarque en este nuevo desarrollo, ello constituiría por sí mismo un requisito para el cumplimiento del nivel inventivo.

iii) Además, respetuosamente me permito recalcar que la función del Despacho en cuanto a la evaluación del nivel inventivo no se limita a encontrar diferencias estructurales y simplemente ignorar los efectos ilustrados. Por el contrario, el Despacho tiene la carga de explicar por qué los documentos citados motivarían a una persona medianamente versada en la materia a realizar los cambios necesarios para llegar a la invención reclamada para destruir el nivel inventivo, lo que claramente no es el caso. Por el contrario en el presente caso el Despacho (i) convenientemente ignora las diferencias en las características esenciales de la invención (es decir, se centra en la región Fc pero no identifica las diferencias en las regiones variables y CDR), (ii) no proporciona razones que expliquen por qué esas diferencias podrían estar motivadas por el arte previo, (iii) pasa por alto por completo la evidencia brindada por el Capítulo Descriptivo de los efectos técnicos de la presente solicitud; y (iv) no analiza el por qué ni el cómo D2 motivaría a dicha persona a realizar todos los cambios necesarios en D1 para llegar a la invención. En este sentido, D2 ni siquiera debería ser considerado un documento relevante ya que no solo es

⁶Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

un documento con un alcance amplio y enseñanzas generales, sino que el Despacho no lo analiza adecuadamente.

iv) 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.

4. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia, Euroasia, Europa, Indonesia, Japón, Kasajistán, Nicaragua, Panamá, Rusia, Singapur y Sudafrica.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones;
- Anexo 1 - Chichili GR, et al. (2015)