

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. 893, NOTIFICADO EL 02 DE FEBRERO 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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 02 de septiembre de 2020. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- en el preámbulo de la Reivindicación 1, se modifica la frase “*que se une a la inmunoglobulina de células T humanas y al dominio de mucina-3*” por “*que se une a la proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T*”. Esta modificación encuentra soporte en la página 1 del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 5, se reemplaza el término “*no efector IgG1 Fc*” por “*efector no IgG1 Fc*”;

- en la Reivindicación 7, se reemplaza la frase “*en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29*” por “*en donde la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29*”;
- en la Reivindicación 8, se elimina la palabra “*como*”.

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.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente a la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 5 no es clara porque reclama un “*no efector IgG1 Fc*”. El Despacho sugiere reemplazar por un Fc IgG1 no efector;
- la Reivindicación 7 no es clara porque menciona “*y en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29*”, pero la SEQ ID NO: 29 corresponde a secuencia de la región variable de cadena ligera. Se sugiere reemplazar por “*y en donde la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29*”;
- la Reivindicación 8 no es clara porque menciona “*comprende la secuencia de aminoácidos de como*”. El Despacho sugiere eliminar el “*como*” de la expresión.

b- En respuesta a estas objeciones, me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito. En particular, y siguiendo las amables recomendaciones del Despacho, en la Reivindicación 5 se reemplazó el término “*no efector IgG1 Fc*” por “*efector no IgG1 Fc*”; en la Reivindicación 7 se reemplazó la frase “*en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29*” por “*en donde la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29*”; y en la Reivindicación 8 se eliminó la palabra “*como*”.

Así las cosas, considero superadas todas las objeciones correspondientes, y que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que una persona medianamente versada en la

materia puede entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada.

3. a- El Despacho afirma que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de la patente US2015/0218274 (D3).

Particularmente, el Despacho señala que D3 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, dado que divulga un anticuerpo aislado que se une específicamente al dominio de mucina-3 (TIM-3) para tratar, prevenir o diagnosticar cáncer, así como composiciones farmacéuticas y kits que comprenden el anticuerpo anti-TIM-3.

El Despacho señala que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D3 consiste en las CDRs de cadena pesada, CDR1 con SEQ ID NO: 41, CDR2 con SEQ ID NO: 122, CDR3 con SEQ ID NO: 126 y las CDRs de cadena ligera, CDR1 con SEQ ID NO: 64, CDR2 con SEQ ID NO: 66 y la CDR3 con SEQ ID NO: 68. No obstante, el Despacho indica que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, toda vez que D3 divulga anticuerpos anti-TIM3 que se unen a TIM-3 humana y a TIM-3 de mono cinomolgo, demostrando alta afinidad y reactividad cruzada con TIM-3 humano y cinomolgo. Adicionalmente, el Despacho señala que los anticuerpos anti-TIM-3 divulgados en D3 mejoran la secreción y proliferación de IFN- γ en células CD4+ estimuladas por IL-12; no se unen a TIM4; compiten con otros anti-TIM-3 humanos por la unión a TIM-3 y bloquean la unión de TIM-3 a fosfatidilserina.

Por lo tanto, el Despacho plantea que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es *¿Cómo modificar el anticuerpo anti-TIM3 conocido en D3 con el fin de obtener anticuerpo alternativo?*

Sin embargo, el Despacho afirma que el incluir secuencias alternativas de CDRs de región variable de cadena pesada y CDRs de región variable de cadena ligera para obtener el anticuerpo que se una a TIM-3 ya está sugerido en el D3, que se refiere a las CDRs de región variable de cadena pesada, CDR1 con SEQ ID NO: 3, CDR2 con SEQ ID NO: 4 y la SEQ ID NO: 5, y CDRs de región variable de cadena ligera, CDR1 con SEQ ID NO: 6, CDR2 con SEQ ID NO: 7 y CDR3 con SEQ ID NO: 8. El Despacho agrega que D3 menciona los residuos 24-26, 39-41, 56-61, 105-107 y 119-127 del anticuerpo anti-TIM3, los cuales interactúan en la unión con TIM-3 y métodos para el desarrollo de anticuerpos anti-TIM-3.

En consecuencia, el Despacho considera que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir secuencias alternativas de CDRs de región variable de cadena pesada y CDRs de región variable de cadena ligera de D3 en el anticuerpo anti TIM-3, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 1.

Adicional a lo anterior, el Despacho señala que las Reivindicaciones 2 a 18 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo al anticuerpo de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que el Capítulo Reivindicatorio no cumple con el requisito de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto está dirigido a un anticuerpo aislado o una parte de unión a antígeno del mismo, que se une a la proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (TIM3) (“anticuerpo anti-TIM3”) que comprende una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y una CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera, en donde las CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada comprenden las SEQ ID NO: 41, 122, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera comprende las SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente.

ii) Por su parte, y como bien lo señala el Despacho, D3 divulga un anticuerpo aislado que se une específicamente al dominio de mucina-3 (TIM-3), y el cual es útil para la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de enfermedades inmunes, infecciosas o cancerosas. No obstante es importante señalar que, si bien la presente invención y D3 hacen referencia a anticuerpos anti-TIM3, dicho documento del arte previo no divulga ni enseña un anticuerpo que comprenda las secuencias de las 6 CDRs que se reclaman en la Reivindicación 1, ni tampoco ofrece sugerencias suficientes para guiar a una persona medianamente versada en la materia a obtener dichas secuencias de manera obvia e inequívoca. De hecho, D3 no proporciona información ni ofrece motivación específica a la persona medianamente versada en la materia para desarrollar anticuerpos anti-TIM-3 que presenten una estructura diferente a la divulgada, ni mucho menos ofrece sugerencias que le permitan a dicha persona tener una expectativa razonable de que las secuencias particulares reclamadas permitirían obtener los resultados descritos en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud.

Al respecto, cabe resaltar que el anticuerpo TIM3.18, uno de los anticuerpos anti-TIM-3 de la presente invención, se une a un epítipo en TIM3 que no se describe en D3. En

particular, D3 enseña un anticuerpo que aparentemente se une a los residuos 24 a 26, 39 a 41, 56 a 61, 105 a 107, y 119 a 127 de TIM3 humano, los cuales “*hacen parte del epítipo conformacional ejemplar de tres dimensiones que es reconocido por ABTIM3-hum21*” (véase párrafo [0783] de D3). Sin embargo, las Figuras 9B y 10A de D3 muestran que el epítipo reconocido por ABTIM3-hum21 cubre un espacio bastante amplio en la superficie de TIM3:

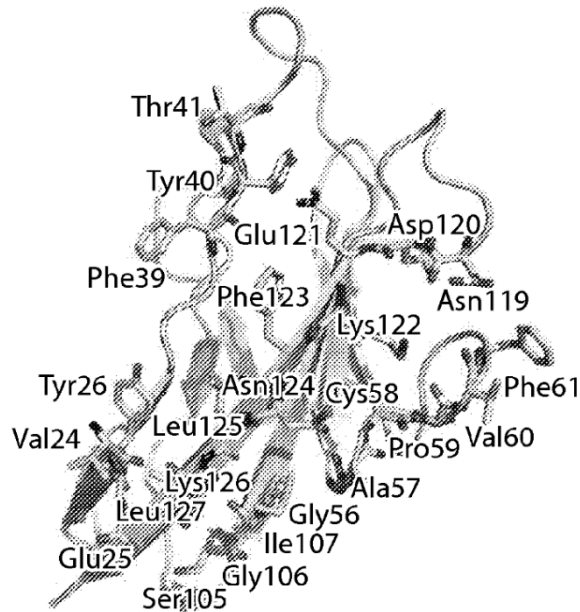


Fig. 9B de D3

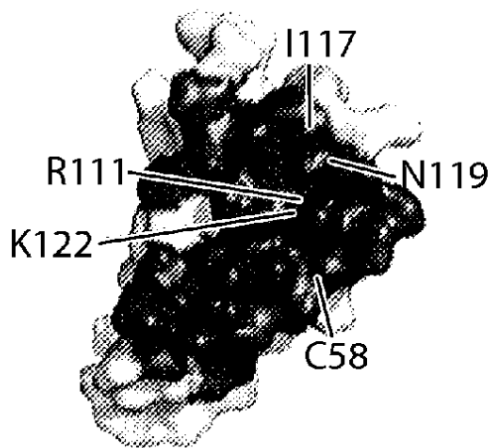


Fig. 10B de D3 (Panel derecho)

Por el contrario, de acuerdo con los resultados de cristalografía divulgados por la presente solicitud (véase Ejemplo 7 del Capítulo Descriptivo), los siguientes aminoácidos de TIM3 humana (hTIM3) tienen un átomo que se localiza dentro de 5 Å de un átomo de un aminoácido del fragmento de unión a antígeno (Fab) de TIM3.18: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, I112, Q113,

G116, I117, M118, D120.¹ Así las cosas, es evidente que no solamente los aminoácidos de hTIM3 que entran en contacto con el anticuerpo TIM3.18 son diferentes a los que entran en contacto con ABTIM3-hum21, sino que TIM3.18 tiene una huella más reducida que el anticuerpo de D3, lo cual se puede corroborar al comparar el panel derecho de la Figura 10A de D3 con la Figura 36 de la presente solicitud, que muestra la estructura de un complejo TIM3:TIM3.18 Fab determinada por cristalografía:



Fig. 36

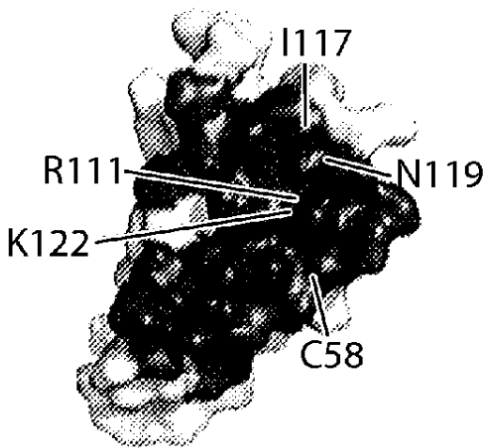


Fig. 10B de D3 (Panel derecho)

Adicional a lo anterior, es importante mencionar que los anticuerpos anti-TIM3 presentan una actividad biológica que no podría ser predicha de manera razonable por la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de D3. En particular, 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 (véase Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo); y valores de K_D de 0,26-0,48 nM y 0,36-0,48 nM, respectivamente, medidos por análisis de Scatchard (véase Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo). 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:

¹ Es importante señalar que el “método de 5 Å de distancia” también fue utilizado en D3 (véase párrafo [0260] de D3).

- la capacidad de los anticuerpos anti-TIM3 para estimular las células T humanas *in vivo* (véase Ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo);
- la actividad estimulante de células, mediante la determinación de la cantidad de IFN- γ secretada por linfocitos infiltrantes de tumores (TIL, por sus siglas en inglés), 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 (véase Ejemplo 13 del Capítulo Descriptivo);
- los efectos de los anticuerpos TIM3 en un tipo específico de células T, es decir, células Th1 (véase Ejemplo 13 del Capítulo Descriptivo);
- la proliferación de células T específico utilizando células Th1 polarizadas *in vitro*, (véanse Ejemplo 13 y 14 del Capítulo Descriptivo).

Por otro lado, se muestra que los anticuerpos reclamados estimulan la proliferación de células T en un ensayo MLR alogénico usando monocitos humanos y células T humanas alogénicas (véase Ejemplo 16 del Capítulo Descriptivo); 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 (véase Ejemplo 18 del Capítulo Descriptivo). 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 (véase Ejemplo 20 del Capítulo Descriptivo) y poseen un tiempo de vida media dentro del cuerpo humano proyectada de aproximadamente 26 días (véase Ejemplo 19 del Capítulo Descriptivo). Finalmente el Ejemplo 21 (páginas 534 a 535) enuncia que el 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.

iii) Así las cosas, y a la luz de los argumentos presentados anteriormente, me permito señalar que, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, 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 presenta un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². 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*

² Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.8.1.

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 problema³ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, tanto la estructura como los efectos técnicos asociados a los anticuerpos anti-TIM3 reclamados no se derivan de manera obvia y evidente a partir de las enseñanzas de D3, por lo cual considero que la materia reivindicada reviste nivel inventivo.

iv) Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si la invención es “mejor” que lo divulgado en el arte previo o si tienen efectos mejorados, sino en determinar si la materia reivindicada se deriva obviamente de dicho arte previo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. De hecho, el MAP establece que el trabajo del examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo⁴, lo que no ha ocurrido en este caso, teniendo en cuenta que D3 no describe un anticuerpo con las secuencias específicas de CDRs señaladas en la Reivindicación 1. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una “versión mejorada”.

v) En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados al anticuerpo reclamado en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D3. Así, 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.

vi) En relación con la objeción de nivel inventivo de las Reivindicaciones 2 a 18, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho y aclaro que las Reivindicaciones 2 a 18 son reivindicaciones dependientes de la Reivindicación 1. Así, y teniendo en cuenta que de acuerdo con el MAP las reivindicaciones dependientes son aquellas que hacen referencia a una anterior y contiene todas las características de aquella⁵,

³Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2

⁴ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.1.

⁵ *Ibidem*. Sección 4.5.2

el Despacho no puede analizar estas reivindicaciones sin tener en cuenta el nivel inventivo de la cual dependen, de tal manera que para que éstas resultaran obvias a partir del arte previo, la reivindicación de la cual dependen también deberá ser obvia, y como argumenté anteriormente, no lo es.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer 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 concepto de modificaciones voluntarias;
- Recibo de pago por examen adicional.