

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0011155

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS ANTI-ILT4 Y FRAGMENTOS DE UNIÓN A ANTÍGENO”

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP. & AGENUS INC.

Nuestra Ref.: P2019/000161

RESPUESTA AL OFICIO No. 11821, NOTIFICADO EL 27 DE JULIO DE 20221

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto 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 originalmente. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 10, 13 a 16, 29 a 31, 36 y 37;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a literal (1) de la antigua Reivindicación 11;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 25, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 12, 17 a 28, 32 a 35 y 38 a 42, respectivamente;
- las nuevas Reivindicaciones 5 y 6 (antiguas Reivindicaciones 17 y 18) se limitan a los numerales (1) a (6);
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 3 y 4, las cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 15 y 16;

- en la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 26) se reemplaza el término “*polipéptido*” por “*polinucleótido*”;
- se elimina la expresión “y/o” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

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

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones sobre el Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 29 a 31 y 36 a 37 hacen referencia a métodos de tratamiento y usos lo que se considera materia no patentable;
- las Reivindicaciones 1 a 5, no tienen soporte en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un elevado número de posibles estructuras funcionales. El Despacho sugiere limitar a una razonable generalización, específicamente incluyendo las secuencias de aminoácidos para las regiones variables de cadena pesada (VH) y ligera (VL) o sus seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs);
- las Reivindicaciones 6 a 10 no son claras porque reclaman un anticuerpo o fragmento de unión al mismo por un resultado a alcanzar y no por su estructura;
- las Reivindicaciones 13 y 14 no son claras porque incluyen lenguaje de homología, considerado impreciso al impedir definir claramente el alcance reclamado;
- la Reivindicación 13 no es clara porque define de forma simultánea la SEQ ID NO: 14 como una región variable de cadena pesada y ligera, pero una sola secuencia no puede corresponder a dos regiones diferentes;
- las Reivindicaciones 13 a 16 no son claras porque definen el anticuerpo por sus regiones variables de cadena pesada "y/o" ligera. El Despacho señala que un anticuerpo debe definirse tanto por VH como por VL;
- la Reivindicación 14 incluye el término “or” lo que no corresponde al idioma español;
- la Reivindicación 26 no es clara porque la estructura del polipéptido está definido por una secuencia de nucleótidos en lugar de una secuencia de aminoácidos, entonces

el Despacho no lo identifica como un polipéptido sino un polinucleótido. El Despacho sugiere reemplazar el término “*polipéptido*” por “*polinucleótido*”;

- la Reivindicación 34 no es clara, porque reclama un anticuerpo caracterizado por el proceso de producción. El Despacho sugiere definir el anticuerpo por sus características estructurales.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa y clara para que la persona medianamente versada en la materia técnica sea capaz de reproducirla, ya que reclama un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que, se une a “*uno o más*” residuos de aminoácidos de un epítipo humano del transcrito de tipo inmunoglobulina 4 (ITL4), en donde el epítipo se selecciona de un grupo de cuatro secuencias. Sin embargo no hay información suficiente que demuestre el efecto técnico logrado por todas las realizaciones abarcadas en las reivindicaciones. Según el Despacho, los únicos anticuerpos que tienen el soporte adecuado son 1E1, 1G2, 2A6, 2D5, 3E6, 3G7, 2C1 y 5A6.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 1 a 10, 13 a 16, 29 a 31, 36 y 37. Por lo que todas las objeciones relacionadas a estas, quedan totalmente superadas, particularmente aquellas relacionadas a materia no patentable.

Adicionalmente, y siguiendo las amables sugerencias del Despacho, se reemplazó la expresión “y/o” por “y” y se eliminó el lenguaje de homología a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado. Con lo cual considero totalmente superada las objeciones relacionadas.

ii) En adición a lo anterior, me permito señalarle al Despacho, que el Capítulo Reivindicatorio ha sido **drásticamente limitado**, a una razonable generalización de los compuestos reclamados, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada expresada en la reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para dificultar determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia de tal forma que los límites de la protección reclamada resultan claros y concisos para dicha

persona medianamente versada en la materia. Particularmente la nueva Reivindicación 1 reclama un anticuerpo definido estructuralmente a través de sus 6 CDRs tal y como era solicitado por el Despacho. En este sentido, considero que la nueva Reivindicación 1 ahora define completamente el anticuerpo reclamado a través de sus características estructurales esenciales.

No obstante, y sin perjuicio de las drásticas limitaciones realizadas al alcance de la Reivindicación 1, me permito señalar que la definición del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es válido en tanto encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo, se conserve el principio de unidad de invención, no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal y como se demostrara en el presente documento. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En atención a lo anterior, **no** existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, 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 señalar 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.

Así, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a la materialización del concepto ilustrada en los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el alcance de la protección del concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

ii) Con respecto a la objeción relacionada a la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 26), me permito respetuosamente señalar que la inclusión del término “*polipéptido*” corresponde a un error involuntario en la traducción de la publicación

internacional WO2018/187518. Como muestra de buena fe, presento a continuación la Reivindicación 26 de la publicación internacional, en donde resalto la palabra “*polinucleotide*” (polinucleótido en inglés) con color rojo.

26. A polynucleotide comprising nucleotide sequence encoding a VH, a VL, both a VH and a VL, a heavy chain immunoglobulin, a light chain immunoglobulin, or both a heavy chain and a light chain immunoglobulin of the antibody or antigen-binding fragment according to any one of the claims 1-21 .

Sin perjuicio de lo anterior, me permito llamar la atención del Despacho a la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 26) en donde se reemplaza el término “*polipéptido*” por “*polinucleótido*”.

iii) Referente a la objeción sobre la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 34, me permito señalar que dicha reivindicación depende indirectamente de la Reivindicación 1, que está definida por sus características técnicas estructurales, es decir la secuencia de sus 6CDRs, por lo que la nueva Reivindicación 19 es una limitante adicional, es decir que sea el producto resultante del procedimiento de la Reivindicación 17 o 18, es únicamente una limitación **adicional** a anticuerpo reclamado.

Adicionalmente, es importante señalar que de acuerdo con la Guía de la SIC, “*una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende (...)*”¹, es decir, en el presente caso, las características técnicas de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno del mismo de la Reivindicación 19 son las de la Reivindicación 1. Por lo tanto, dicha reivindicación no reclaman un anticuerpo únicamente a través de su proceso de producción, sino dado a la relación de dependencia de la Reivindicación 19 éste se encuentran acompañados por las características estructurales del anticuerpo definido en la Reivindicación 1 y además de cumplir con ciertas características estructurales, también que es producido por el proceso definido en la Reivindicaciones 17 u 18. Así la Reivindicación 19 es clara, y de hecho, más específica que las reivindicaciones de las cuales depende.

¹ Ibídem, sección 2.6.4.2

iv) En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva. Por todo lo anterior, también considero que la objeción el Despacho en relación con la suficiencia del Capítulo Descriptivo queda superada, y por lo tanto este cumple con lo establecido en los Artículos 28 y 29 de la Decisión 486.

3. a- El Despacho considera que la presente invención no posee unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos comunes, lo anterior teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a uno o más residuos de aminoácidos en un epítipo humano de un transcrito de tipo inmunoglobulina 4 (ILT4), anticuerpos que ya se encuentran divulgados en el artículo "*A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. Blood*"² (D1). Por otro lado, el Despacho identifica (4) grupos inventivos a saber:

- **Grupo inventivo 1:** Anticuerpo 1E1 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo humano de ILT4 que comprende una cadena pesada SEQ ID NO: 1, 2 o 44 con una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 57, 63 o 69 que comprende una CDR-H1 SEQ ID NO: 16, una CDR-H2 SEQ ID NO: 17 en donde X es S o A y una CDR-H3 SEQ ID NO: 18 y una cadena ligera seleccionada de las SEQ ID NO: 3 a 7 y 45 con una región variable de cadena ligera seleccionada de las SEQ ID NO: 58, 70 a 73 y 77 que comprende una CDR-L1 SEQ ID NO: 19, una CDR-L2 SEQ ID NO: 20 en la que X1 es N, Q, E o D y X2 es S o A y una CDR-L3 SEQ ID NO: 21, un polipéptido, una composición farmacéutica, un vector y una célula huésped que comprenden el anticuerpo, un procedimiento para la producción del anticuerpo y un procedimiento para detectar un péptido de ILT4 (Reivindicaciones 1 a 28, 32 a 35 y 38 a 42).
- **Grupo inventivo 2:** Anticuerpo 2A6 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo humano de ILT4 que comprende una cadena pesada SEQ ID NO:

² Deng, M., Lu, Z., Zheng, J., Wan, X., Chen, X., Hirayasu, K., Sun, H., Lam, Y., Chen, L., Wang, Q., Song, C., Huang, N., Gao, G. F., Jiang, Y., Arase, H., & Zhang, C. C. (2014). A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. *Blood*, 124(6), 924–935. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-549162>.

8, 9 o 10 con una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 64, 65 o 66 en donde el primer residuo puede ser Q en lugar de E, en donde la cadena pesada comprende una CDR-H1 SEQ ID NO: 22, una CDR-H2 SEQ ID NO: 23 y una CDR-H3 SEQ ID NO: 24 en la que X1 es D o S y X2 es S o A y una cadena ligera SEQ ID NO: 11 con una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 74 que comprende una CDR-L1 SEQ ID NO: 25, una CDR-L2 SEQ ID NO: 26 y una CDR-L3 SEQ ID NO: 27, un polipéptido, una composición farmacéutica, un vector y una célula huésped que comprenden el anticuerpo, un procedimiento para la producción del anticuerpo y un procedimiento para detectar un péptido de ILT4 (Reivindicaciones 1 a 11, 13 a 18, 22 a 28 y 32 a 35).

- **Grupo inventivo 3:** Anticuerpo 3G7 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo humano de ILT4 que comprende una cadena pesada SEQ ID NO: 12 con una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 67 en donde el primer residuo puede ser Q en lugar de E, en donde la cadena pesada comprende una CDR-H1 SEQ ID NO: 28, una CDR-H2 SEQ ID NO: 29 y una CDR-H3 SEQ ID NO: 30 y una cadena ligera SEQ ID NO: 13 con una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 75 que comprende una CDR-L1 SEQ ID NO: 31, una CDR-L2 SEQ ID NO: 32 y una CDR-L3 SEQ ID NO: 33, un polipéptido, una composición farmacéutica, un vector y una célula huésped que comprenden el anticuerpo, un procedimiento para la producción del anticuerpo y un procedimiento para detectar un péptido de ILT4 (Reivindicaciones 1 a 11, 13 a 18, 22 a 28 y 32 a 35).
- **Grupo inventivo 4:** Anticuerpo 2C1 o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo humano de ILT4) que comprende una cadena pesada SEQ ID NO: 14 con una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 68 en donde el primer residuo puede ser Q en lugar de E, en donde la cadena pesada comprende una CDR-H1 SEQ ID NO: 34, una CDR-H2 SEQ ID NO: 35 y una CDR-H3 SEQ ID NO: 36 y una cadena ligera SEQ ID NO: 15 con una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 76 que comprende una CDR-L1 SEQ ID NO: 37, una CDR-L2 SEQ ID NO: 38 y una CDR-L3 SEQ ID NO: 39, un polipéptido, una composición farmacéutica, un vector y una célula huésped que comprenden el anticuerpo, un procedimiento para la producción del anticuerpo y un procedimiento para detectar un péptido de ILT4 (Reivindicaciones 1 a 11, 13 a 18, 22 a 28 y 32 a 35).

b- En respuesta a este punto, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la nueva Reivindicación 1 reclama el concepto inventivo identificado por

el Despacho como Grupo Inventivo 1, esto es un anticuerpo o fragmento de antígeno del mismo capaz de unirse a ILT4 humano, donde la cadena pesada comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 definidas por las SEQ ID NO: 16, 17 y 18, respectivamente, y la cadena ligera comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 definidas por las SEQ ID NO: 19, 20 y 21, respectivamente. Es decir, anticuerpos ahora reclamados están abarcados por un único concepto inventivo, el cual no se encuentra divulgado en el artículo citado por el Despacho, como demostraré más adelante.

Además, me permito señalarle al Despacho que el Manual Andino de Patentes (MAP), establece que la unidad de la invención debe reconocerse cuando las reivindicaciones comparten una actividad común, para el presente caso la capacidad de unirse a ILT4 humano, y características estructurales comunes, como en el presente caso donde los anticuerpos comparten la misma secuencia de sus 6CDRs.

Así las cosas, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto satisface el requisito de unidad de la invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, ya que los anticuerpos reclamados hacen parte de un único concepto inventivo, el cual está definido por unas características estructurales particulares que le confieren el mismo efecto técnico a sus distintas variantes, de manera tal que una persona medianamente versada en la materia puede comprender inequívocamente el alcance y la relación estructural y funcional entre las diversas modalidades del concepto inventivo reclamado.

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

Específicamente, el Despacho señala que D1 que divulga anticuerpos anti-LILRB2 (LILRB2 conocido también como ILT4) que se unen a la misma región de LILRB2 que Angptl2 (Pág. 934, Col. Izq., líneas 48 a 50). Particularmente, a un motivo critico H*G*Y*C (Pág. 934, Col. Izq., línea 26), en donde el epítipo SEQ ID NO: 62 del anticuerpo de la solicitud, coincide en un 100% con el motivo de unión H*G*Y*C de LILRB2 de los anticuerpos de D1.

Por consiguiente las Reivindicaciones dependientes 2 a 10 y 34 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

b- En respuesta, me permito indicar que la nueva Reivindicación 1, como ya se mencionó en el anterior punto, ha sido drásticamente limitada a los 6 CDR de las regiones variables tanto de cadena pesada como de cadena ligera, especificando las secuencias de aminoácidos que conforman cada una de ellas.

Así, me permito indicar que las características estructurales recitadas en la nueva Reivindicación 1, particularmente las **secuencias específicas** de los CDRs que caracterizan la cadena variable pesada y cadena variable ligera del anticuerpo anti-ILT4 reclamadas **difieren estructuralmente** de las secuencias divulgadas por D1.

A la luz de lo anterior, me permito señalar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar **explícitamente todas y cada una de las características** de la invención.³ Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la *“divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”*.⁴ En el presente caso, el documento citado no divulga todas las características técnicas esenciales de los anticuerpos aquí reclamados, por lo que su novedad debe ser reconocida.

5. 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 Estados Unidos.

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.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los

³ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 9.4 (disponible en: <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

⁴ 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>)

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.
- Pago por concepto de modificaciones voluntarias.
- Pago por concepto de examen adicional.