

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0013614

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DOMINIO DE UNIÓN A TRBC1, RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICOS (CAR) ANTI-TRBC1 Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”

Solicitante: AUTOLUS LIMITED

Nuestra Ref.: P2019/000192

RESPUESTA AL OFICIO No. 14735,
NOTIFICADO EL 17 DE SEPTIEMBRE 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 previsto de prorroga 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 11 a 14;

- la Reivindicación 1 se limita a los dos anticuerpos en donde la VH es H-AF 1 de SEQ ID No. 9; y la VL es 3aaz de SEQ ID No. 19, y la VH es H-AF3 de SEQ ID No. 13 y la VL es 3aaz de SEQ ID No. 19. Lo anterior encuentra soporte en las páginas 9, 10, 11, 32, 34, y en la Tabla 1 del Capítulo Descriptivo;
- se corrige un error tipográfico en la dependencia de la Reivindicación 10, la cual es dependiente de la Reivindicación 5.

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 drástica de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho señala las siguientes objeciones sobre Capítulo Reivindicatorio:
- las Reivindicaciones 11 a 14 reclaman materia no patentable, tales como usos o métodos de tratamiento;
 - la Reivindicación 1 no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo porque hace referencia a un dominio de unión a antígeno anti-TRBC1 que se caracteriza por combinaciones de secuencias para VH y VL las cuales pueden corresponder a un gran número de estructuras;
 - el término “*pluralidad*” presente en la Reivindicación 10 no es claro porque es muy ambiguo e impide caracterizar la materia reclamada;
 - la Reivindicación 10 no es clara porque es dependiente de la Reivindicación 15, pero el Capítulo Reivindicatorio únicamente incluye 14 reivindicaciones.

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 11 a 14 con lo cual considero totalmente superadas las objeciones respectivas, particularmente aquellas relacionadas con materia no patentable.

Asimismo, se corrigió el error tipográfico en la dependencia de la Reivindicación 10, con lo cual considero superada la objeción relacionada con la claridad de dicha reivindicación.

ii) Ahora bien, en relación con la Reivindicación 1, esta ha sido limitada a los anticuerpos JoviH1y JoviH17, es decir, los anticuerpos humanizados caracterizados en los Ejemplos 2 y 3, que están completamente definidos estructuralmente a través de las secuencias de sus VH y VL, así: JoviH1 (o Jovi Hum 8) en donde la VH es H-AF 1 de SEQ ID No. 9; y la VL es 3aaz de SEQ ID No. 19, y JoviH17 (o Jovi Hum 17) en donde la VH es H-AF3 de SEQ ID No. 13 y la VL es 3aaz de SEQ ID No. 19. De esta manera, la materia reclamada fue drásticamente limitada respecto de la materia reclamada originalmente y corresponde a una generalización bastante razonable y muy restrictiva de los anticuerpos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo, 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, la cual podría reproducirla con base en sus conocimientos y la información divulgada en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de acudir a experimentación adicional. Por lo tanto considero que la objeción en relación con la supuesta falta de soporte de la Reivindicación 1 en el Capítulo Descriptivo se ha superado.

iii) Finalmente, en relación con el término “*pluralidad*” de la Reivindicación 10 respetuosamente difiero con el Despacho, porque dicho término únicamente pretende establecer que la composición farmacéutica comprende más de una de las células reclamadas, particularmente un número suficiente de estas para producir el efecto técnico, lo cual es claro para cualquier experto en la materia, a quien está dirigido el Capítulo Descriptivo de la solicitud de patente, esto es, personas en el área de la biotecnología, las cuales están en total capacidad de comprender el significado del término “*pluralidad*”, sin que sea necesario definirlo en las reivindicaciones. En adición a lo anterior, me permito señalar que de acuerdo con las disposiciones de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) y el Manual Andino de Patentes (MAP) “*el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que **normalmente** se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona del oficio normalmente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones*”^{1,2} (énfasis añadido). Así en el presente caso, el término “*pluralidad*” resulta claro para la persona medianamente versada en la materia, en tanto corresponde a un término normalmente usado en el campo de la biotecnología, cuyo significado es

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. (2014). Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC. Sección 2.6.5.1. p. 73

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 4.6.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

completamente comprensible cumpliendo así con los requerimientos establecidos en la Guía de la SIC.

No obstante y sin perjuicio de lo anterior, vale la pena señalar que la composición reclamada en la Reivindicación 10 es completamente clara para la persona medianamente versada en la materia en tanto su característica esencial es que comprende las células de conformidad con la Reivindicación 8, un anticuerpo de conformidad con la Reivindicación 3, un BiTE de conformidad con la Reivindicación 4 o un conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la Reivindicación 5, es decir, la definición específica de términos como “una pluralidad” limitaría injustamente la materia reclamada en tanto lo que hace inventiva a la composición es el agente activo que comprende (las células), no la cantidad específica de estas.

En particular, tales términos son válidos en tanto encuentran soporte en el hecho que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del 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 dicha amplitud no necesariamente implica falta de claridad. En este sentido, el uso de dicho término únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

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.

3. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de la patente WO2015132598 (D1).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un agente que comprende un anticuerpo o fragmento funcional que se une a TRBC1 y tiene una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la SEQ ID NO: 1 y comprende

una VHCDR1 GYTFTGY (SEQ ID No. 7); una VHCDR2 NPYNDD (SEQ ID No. 8); una VHCDR3 GAGYNFDGAYRFFDF (SEQ ID No. 9) y una región variable de cadena ligera que tiene la SEQ ID NO: 2 y comprende una VLCDR1 RSSQRLVHSNGNTYLH (SEQ ID No. 10); una VLCDR2: RVSNRFP (SEQ ID No. 11) y una VLCDR3: SQSTHVPYT (SEQ ID No. 12). La región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 1 de D1, tiene una identidad de entre el 80,65% al 83,06% con las SEQ ID NO: 9, 10 y 12 a 18 de la solicitud; dichas VH de la solicitud comprenden con un 100% de identidad los VHCDRs SEQ ID NO: 7, 8 y 9 de D1. Así mismo, la región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 2 de D1 tiene una identidad de entre el 90,99% al 92,79% con las SEQ ID NO: 19 a 34 de la solicitud; dichas VL de la solicitud comprenden con un 100% de identidad las VLCDRs SEQ ID NO: 10, 11 y 12 de D1.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y el anticuerpo de D1, consiste en que los dominios de unión de la solicitud comprenden 26 sustituciones por aminoácidos específicos en sus regiones marco de la cadena pesada y 13 mutaciones en sus regiones marco de la cadena liviana. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que no es posible asociar las pruebas técnicas de los anticuerpos Jovi1, JoviH1 y JoviH17 que comprenden secuencias específicas para sus cadenas pesadas y ligeras, con cualquiera de las más de 8000 estructuras comprendidas en el alcance de la reivindicación, que resultan de las combinaciones posibles de las regiones variables de cadena ligera y pesada allí referidas.

Adicionalmente, señala que si bien se evidencia un incremento en la estabilidad para los anticuerpos monoclonales denominados Jovi1, JoviH1 y JoviH17 no puede establecerse si esta mejora está asociada únicamente a la modificación de las regiones marco o, si está asociada más bien a la estructura completa del anticuerpo que comprende también las regiones constantes.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?”

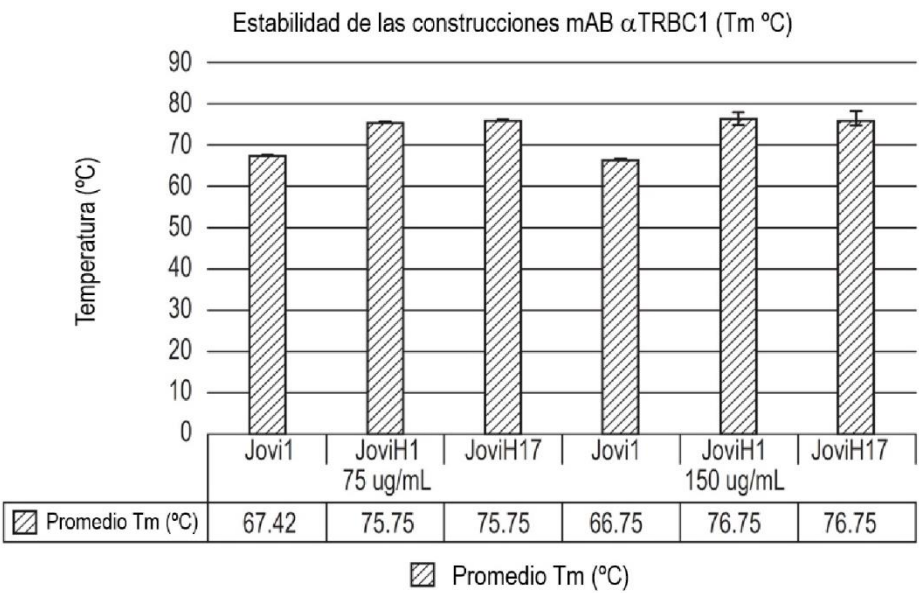
Sin embargo, D1 ya señala que los anticuerpos allí referidos, pueden ser humanizados o completamente humanos siempre manteniendo la especificidad del anticuerpo completo original y hace referencia a los métodos para la producción de los anticuerpos que pueden combinar librerías de cadenas VH y VL y el mapeo de las mismas empleando tecnologías de análisis con fagos. Adicionalmente resalta que la humanización de anticuerpos murinos es un proceso rutinario y ampliamente documentado en el estado de la técnica.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, de acuerdo a lo divulgado en D1, estaría motivada a humanizar los anticuerpos allí divulgados manteniendo su especificidad por el antígeno, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención ahora reclama dominios de unión a antígeno anti-TRBC1 como se define en la Reivindicación 1, completamente definidos por sus características técnicas esenciales dadas por la estructura de las secuencias de la región variable de la cadena ligera y las secuencias de la región variable de la cadena pesada, que difieren del descrito en D1 en que: i) las secuencias de los dominios de unión a antígeno reivindicados tienen regiones marco humanas con una o más mutaciones y ii) el dominio de unión a antígeno de D1 tiene regiones marco murinas.

Adicionalmente, y como lo señala el Despacho, el Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo compara la estabilidad térmica de los anticuerpos reclamados, los cuales comprenden los dominios de unión al antígeno anti-TRBC1 humanizado frente el anticuerpo murino de D1 mediante fluorimetría de barrido diferencial. En dicho análisis, se encontró que el uso del marco humano aumenta la termoestabilidad de los dominios de unión en el anticuerpo monoclonal (mAb) en el formato scFv, lo que da como resultado un aumento en la Tm (temperatura de desnaturalización) de aproximadamente 8-10 °C (Figura 7).

FIGURA 7



Contrariamente a la interpretación del Despacho, también se probó la estabilidad térmica de los anticuerpos humanizados que comprenden los dominios de unión al antígeno anti-TRBC1 en formato scFv. Aparentemente, existe un error de traducción que lleva a una interpretación incorrecta, dado que en la publicación internacional WO/2018/224844 se señala que “*A similar experiment was conducted to investigate the stability of the equivalent binders in an scFv format.*” (página 34 líneas 24 y 25) cuya traducción en el Capítulo Descriptivo corresponde a “*Se condujo un experimento similar para investigar la estabilidad de las uniones equivalentes en un formato de scFv.*” (página 35 líneas 10 y 11). Sin embargo, y como una persona medianamente versada en la materia comprendería, la traducción correcta de “*equivalent blinder*” es dominios de unión equivalentes

Los resultados del Ejemplo 3, realizados bajo calorimetría de barrido diferencial, confirman el aumento de la estabilidad de los anticuerpos humanizados, como lo indica un aumento de 4 °C en la T_m en comparación con la del anticuerpo murino (JOVI-1 murino) (Figura 8). Particularmente el Capítulo Descriptivo especifica los resultados del dominio de unión ejemplar scFv (H-AF1, 3aaz), el cual corresponde al anticuerpo JoviH1, a pesar de que este análisis se realizó con todos los dominios de unión previamente caracterizados en el Ejemplo 2. A pesar de no tener en detalle el resultado obtenido para cada dominio de unión, sería razonable esperar que la T_m de JoviH17 sea equivalente a la de JoviH1, ya que ambos dominios de unión muestran exactamente la misma T_m en formato mAb.

Dado lo anterior, es importante destacar, que al momento de radicar la solicitud, era de conocimiento general que los anticuerpos terapéuticos deben poseer propiedades farmacéuticas adecuadas, incluida una alta termoestabilidad, para facilitar su producción y el almacenamiento de los mismos, así como para promover una vida media sérica prolongada. En cambio, la humanización por injerto de CDR en regiones marco humanas a menudo da como resultado dominios de unión con estabilidad reducida, por lo que, para una persona medianamente versada en la materia, sería inesperado que la humanización de un anticuerpo murino mediante ingeniería genética proporcionara un dominio de unión a antígeno con una estabilidad superior, como se observa en los formatos mAb y scFv.

Por lo tanto, el efecto técnico derivado de la diferencia entre los anticuerpos reclamados en la Reivindicación 1 y los anticuerpos de D1, corresponde a que el uso de regiones marco humanas, o regiones marco humanas con una o más mutaciones, da como resultado un aumento inesperado en la estabilidad térmica de los dominios de unión al antígeno anti-TRBC1 reclamados (Ejemplo 3).

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser; “¿Cómo obtener dominios de unión a antígeno anti-TRBC1 optimizados?

Así las cosas, y partiendo de las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación de obtener los anticuerpos aquí reclamados, particularmente porque no hay enseñanza o sugerencia en D1 de que la humanización del dominio de JOVI-1 murino daría como resultado un dominio de unión más termoestable. De hecho, la única mención en D1 de un anticuerpo humanizado se encuentra en la página 16 en donde señala que “El anticuerpo puede ser no humano, quimérico, humanizado o completamente humano” (mi traducción), lo que en realidad corresponde a una mención muy genérica y nada específica.

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 MAP 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**³. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para humanizar el anticuerpo de D1 (JOVI-1 murino) para obtener un dominio de unión anti-TRBC1 como el aquí reclamado que tenga propiedades mejoradas en términos de estabilidad térmica y fenotipo de agotamiento de células T (cuando se usa en enfoques terapéuticos de células CAR-T), y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

4 a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“DOMINIO DE UNIÓN A TRBC1, RECEPTORES DE ANTÍGENO QUIMÉRICOS (CAR) ANTI-TRBC1 Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

³ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

5. En vista del error de traducción señalado en el punto 3 del presente memorial, se anexa al presente memorial la Hoja sustituta de la página 35 en donde se incluye la traducción correcta de “*equivalent binders*”.

6. 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;
- Hoja sustituta de la página 35;
- Pago correspondiente a la tasa de modificaciones.