

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. 4055, NOTIFICADO EL 25 DE MARZO DE 2022

(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 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 el 25 de enero de 2022, como respuesta al primer Examen de Fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan el término “pluralidad” de la Reivindicación 10;
- la Reivindicación 1 se limita al dominio de unión al antígeno anti-TRBC1 comprende la combinación VH y VL de SEQ ID NOs: 9 y 19, respectivamente, o la combinación VH y VL de SEQ ID NOs: 13 y 19, respectivamente; además se elimina la expresión “se selecciona de”.

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:

- la Reivindicación 1 no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo porque hace referencia a un dominio de unión a antígeno anti-TRBC1 que comprende cuatro regiones variables de cadena pesada y ligera (SEQ ID NO: 9, 19, 13 y 19), sin que la solicitud haya explorado una molécula funcional que comprenda cuatro regiones variables de cadena ligera y pesada con secuencias diferentes. El Despacho sugiere limitar el alcance reclamado a una razonable generalización de las moléculas evaluadas;
- la Reivindicación 1 presenta errores de redacción porque incluye la expresión “*se selecciona de*” cuando únicamente hace referencia a una secuencia;
- el término “*pluralidad*” presente en la Reivindicación 10 no es claro porque es muy ambiguo e impide caracterizar la materia reclamada;

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 expresiones “*se selecciona de*” y “*pluralidad*” en las Reivindicaciones 1 y 10, respectivamente, con lo que considero superada cualquier objeción al respecto.

Sumado a lo anterior, y siguiendo la amable sugerencia del Despacho, la Reivindicación 1 se ha limitado para reclamar al dominio de unión al antígeno anti-TRBC1 que comprende la combinación VH y VL de SEQ ID NOs: 9 y 19, respectivamente, o la combinación VH y VL de SEQ ID NOs: 13 y 19, respectivamente. De forma que en la redacción de la Reivindicación 1 queda completamente clara que se hace referencia a un anticuerpo que comprende un par de secuencias, correspondientes a la cadena variable pesada y ligera. De esta manera, la materia reclamada se encuentra definida a través de sus características técnicas esenciales y además fue drásticamente limitada a una generalización bastante razonable y muy restrictiva respecto de la materia reclamada originalmente, de tal forma que para cualquier persona medianamente versada en la materia resultan claros, restringidos y comprensibles los límites de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

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.

2. a- El Despacho insiste 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 el dominio de unión de la solicitud comprende dos regiones variables de cadena pesada (VH) con secuencias diferentes (SEQ ID NO: 9 y 13) y que los dominios de unión de la solicitud comprenden 23 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 se presentan pruebas técnicas que demuestren su funcionalidad y, por lo tanto, no pueden asociarse los ensayos descritos en la solicitud para los dominios de unión que comprenden ya sea un par de secuencias VH y VL SEQ ID NO: 9 y 19 o un par de secuencias VH y VL SEQ ID NO: 13 y 19 con el dominio de unión como se encuentra caracterizado en la reivindicación independiente

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 con 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 el cual comprende:

a) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 9 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 19, g

b) un dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 13 y un dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 19.

Es decir los dominios de unión a antígeno anti-TRBC1 se encuentran 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. Por lo tanto, me permito resaltar nuevamente que 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).

Adicionalmente y como ya se señaló la materia fue drásticamente limitado a lo ilustrado en el Capítulo Descriptivo, por lo que y como indica el Despacho en su análisis, las modalidades ahora reclamadas presentan pruebas técnicas que demuestren su funcionalidad y, por lo tanto,

pueden asociarse a los ensayos descritos en el Capítulo Descriptivo para los dominios de unión que comprenden dado que corresponden a las de secuencias VH y VL SEQ ID NO: 9 y 19 o un par de secuencias VH y VL SEQ ID NO: 13 y 19, respectivamente.

Así las cosas, 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**¹. 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. 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 correspondiente a la tasa de modificaciones.

¹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1