

P-2020/1795

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0001983**Solicitud de patente a nombre de **TRISHULA THERAPEUTICS**.

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **TRISHULA THERAPEUTICS**, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **15500** notificado electrónicamente el 28 de septiembre de 2022, relacionado con el primer requerimiento de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente solicité prórroga el 28 de noviembre de 2022, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diez (10) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 15 de septiembre de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** Se modificó la reivindicación 1 para corregir un error en la SEQ ID del VHCDR 2. Esta modificación encuentra soporte en la Tabla S de la descripción.
- 2.2.** Las reivindicaciones 4 y 7 se han modificado para usar el mismo lenguaje de la reivindicación 1. Por lo tanto, ahora se refieren a un anticuerpo en lugar de una proteína de unión a antígeno y una proteína recombinante.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, pues se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

2.1 El examinador afirma que la Reivindicación 1 no es clara porque menciona un VHCDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7. Sin embargo, dicha secuencia corresponde al VHCDR1 del Clon 28347.

En este sentido, me permito señalar que la reivindicación 1 fue modificada para reemplazar la SEQ ID NO. 7 por la SEQ ID NO: 47. Como puede verse en la Tabla S de la descripción, la SEQ ID NO: 47 corresponde a una VHCDR2. Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

2.2 El examinador indica que los encabezados de las reivindicaciones 4 y 7 no son claros porque no se refieren a una molécula de anticuerpo capaz de unirse al CD39 humano (hCD39).

Al respecto se hace notar que, siguiendo la sugerencia del examinador, las reivindicaciones 4 y 7 fueron modificadas de modo que ahora se refieren a una molécula de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

3. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión

Andina 486. En particular, el examinador señala que la descripción no proporciona evidencia de un anticuerpo anti-CD39 humano (hCD39) como se menciona en la reivindicación 1, porque la SEQ ID NO: 7 no corresponde al VHCDR2.

En este sentido, me gustaría reiterar que la reivindicación 1 se modificó reemplazando la SEQ ID NO: 7 por la SEQ ID NO: 47, que, como se menciona en la Tabla S, corresponde a una secuencia VHCDR2.

De esta manera, la materia reclamada corresponde a una razonable generalización de la invención divulgada en la descripción. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las reivindicaciones 1, y 4 a 9 actualmente presentadas no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D1 (WO2016/073845).

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las enseñanzas del estado de la técnica representadas en el documento D1, no divulgan ni sugieren la invención con todas sus características técnicas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis realizado por el examinador

Ahora bien, en este caso particular, el examinador señala que *"D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga anticuerpos anti-CD39, incluidos anticuerpos humanizados, o fragmentos funcionales de estos que comprenden o consisten en seis CDR, por ejemplo, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 y/o VL CDR3 identificados en las Tablas 1-4 o en las figuras 1A-1 B, 2A-2B, 3A-3B, 4A-4B, 5A-5B, 6A-6C o 7A-7B (Pág. 52, Párr. [0140])."*

Asimismo, el examinador indica que *"[l]a diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el anticuerpo aislado que se une a CD39 humano divulgado en D1, consiste en las secuencias de aminoácidos que caracterizan las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentes en la región variable de cadena pesada (VH) y las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentes en la región variable de cadena ligera (VL) del anti-CD39 de la presente invención."*

Sin embargo, en la opinión del examinador, no existe evidencia de un efecto técnico sorprendente relacionado con dicha diferencia, toda vez que *"la reivindicación independiente no define la molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39) en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando las secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las seis CDRs presentes en la VH y en la VL del anti-CD39 Clon 31895 reclamado en la presente solicitud. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada"*

Por lo tanto, de acuerdo con el examinador, el problema técnico objetivo es *"¿Cómo modificar el anticuerpo aislado que se une a CD39 humano conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo aislado que se une a CD39 humano alternativo?"*

Así, el examinador explica que *"el mismo documento D1 ya divulgaba las metodologías para producir anticuerpos aislados que se unen a CD39 humano, y menciona que dichas moléculas pueden producirse mediante cualquier método conocido en la técnica para la síntesis de anticuerpos, en particular, mediante síntesis química o mediante técnicas de expresión recombinante."*

Finalmente, el examinador concluye que *"la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para producir anticuerpos aislados que se unen a CD39 humano del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia"*

La materia reclamada es inventiva a la luz de D1

La presente solicitud se refiere a anticuerpos anti-CD39 humano que comprenden una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), que comprenden:

- a) un VHCDR1 de SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 26,
- b) un VHCDR2 de SEQ ID NO: 47 o SEQ ID NO: 64,
- c) un VHCDR3 de SEQ ID NO: 83,
- d) un VLCDR1 de SEQ ID NO: 111,
- e) un VLCDR2 de SEQ ID NO: 126, y
- f) un VLCDR3 de SEQ ID NO: 142.

Como se demuestra en la memoria descriptiva, dichos anticuerpos se unen a CD39 con una afinidad de moderada a alta (KD entre $4,09 \times 10^{-7}$ y $7,31 \times 10^{-11}$ M, es decir, entre $4,09 \times 10^{-1}$ y $7,31 \times 10^{-5}$ nM, ver párrafo [00399]).

Por el contrario, D1 se refiere a anticuerpos anti-CD39 que tienen diferentes CDR y, por lo tanto, distintas afinidades. Específicamente, el anticuerpo citado por el examinador en la tabla comparativa del Oficio No. 15500 (R21-9-8B) tiene una KD de 3.10 nM (Ver Tabla 7 de D1).

Además, contrario a lo afirmado por el examinador, no hay enseñanza o sugerencia en D1 sobre cómo modificar las secuencias de las CDR allí divulgadas para llegar a los anticuerpos de la reivindicación 1 modificada, por lo tanto, el objeto reivindicado es inventivo sobre el estado de la técnica citado.

El análisis realizado no cumple con los pasos del método problema-solución

En vista de lo anterior, respetuosamente afirmo que la única razón por la cual el examinador considera que la invención reivindicada es obvia es porque el análisis de la actividad inventiva se realizó en retrospectiva.

En este sentido, respetuosamente me permito referirme a las disposiciones sobre el "Método 'problema-solución'" de la *Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad* publicada por la Superintendencia de Industria y Comercio, que indican:

"2.13.5.1 Método 'problema-solución'"

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". Este consta de las siguientes etapas:

- *Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada (...)*
- *Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano (...)*
- *Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial (...)*
- *Deducir el problema técnico objetivo (...)*
- *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*

*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**, sin realizar una actividad inventiva.*

Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo" (énfasis añadido)

Asimismo, de conformidad con el numeral 2.13.6.3 relativo al "análisis ex post facto hindsight ó a posteriori", se indica que:

"... El examinador de patentes debería evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, el examinador de patentes debe esforzarse por realizar una evaluación práctica de acuerdo con la realidad. Debe tener en cuenta todo lo que se conozca sobre los antecedentes de la invención reivindicada y dar valor razonable a los argumentos o pruebas pertinentes que presente el solicitante".
(énfasis añadido)

Contrario a lo anterior, al analizar el nivel inventivo de la presente solicitud, el examinador no aportó prueba alguna que demuestre que la persona normalmente versada en la materia habría seleccionado (no que **podría seleccionar** sino que **seleccionaría**) específicamente la secuencia de los CDR mencionados en la reivindicación 1.

En este sentido, es importante resaltar que el papel del examinador es demostrar que una persona del campo técnico habría sido capaz de llegar a los CDR reclamados sin una experimentación indebida, es decir, el análisis de nivel inventivo debe mostrar cómo habría llegado la persona normalmente versada a la materia reclamada con base en las enseñanzas del documento D1, lo que no se hizo en el presente caso.

Como es sabido por un experto en la materia, las secuencias de las CDR definen las propiedades de unión del anticuerpo, por lo que, sin una sugerencia concreta, el experto no habría estado inclinado a modificar las secuencias de las CDR divulgadas en D1, ya que tal cambio podría conducir a una pérdida en la capacidad de unión del anticuerpo.

Entonces, el hecho de que los anticuerpos reivindicados, que tienen CDRs no divulgadas ni sugeridas en D1, sean realmente capaces de unirse a CD39 humano, no podría anticiparse a partir de la descripción de D1.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

5. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende el mismo número de reivindicaciones que el capítulo presentado y estudiado previamente por su Despacho.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iii) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486, y
- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado para la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diez (10) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una región variable de la cadena pesada (VH) y una región variable de la cadena liviana (VL), la VH y VL comprenden:
 - a) una VHCDR1 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 26,
 - b) una VHCDR2 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 47 o SEQ ID NO: 64,
 - c) una VHCDR3 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 83,
 - d) una VLCDR1 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 111,
 - e) una VLCDR2 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NO: 126, y
 - f) una VLCDR3 que tiene la secuencia establecida en las SEQ ID NOs: 142.
2. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humano (hCD39) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una VH que tiene una secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 180, y una VL que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 220.
3. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humano (hCD39) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADA porque comprende una cadena pesada y una cadena ligera, comprendiendo la cadena pesada una molécula que tiene una secuencia que consiste en SEQ ID NO: 255, y la cadena ligera que comprende una molécula que tiene una secuencia que consiste en SEQ ID NO: 256.
4. Un ácido nucleico aislado CARACTERIZADO porque codifica una molécula de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Un vector de expresión CARACTERIZADO porque comprende el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4.
6. Una célula hospedadora procariota o eucariota CARACTERIZADA porque comprende el vector de la reivindicación 5.

7. Un método para la producción de una molécula de anticuerpo capaz de unirse a CD39 humana (hCD39), CARACTERIZADO porque comprende los pasos de expresar un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4 en una célula hospedadora procariota o eucariota y recuperar la proteína de la célula o el sobrenadante del cultivo celular.
8. Un método de cribado para un compuesto de ensayo que comprende una molécula de anticuerpo aislada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, capaz de inhibir una actividad de CD39, CARACTERIZADO porque comprende los pasos de:
 - poner en contacto una muestra de ensayo que contiene CD39 con un compuesto de ensayo;
 - y
 - comparar la actividad de la muestra de ensayo con una muestra de control;mediante el cual una disminución en la actividad de CD39 en la muestra de ensayo comparada con la muestra de control identifica el compuesto como un compuesto que inhibe la actividad de CD39.
9. El método de la reivindicación 8, CARACTERIZADO porque la muestra de control comprende una muestra que no está en contacto con un compuesto de ensayo.
10. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse a CD39 humano (hCD39), CARACTERIZADA porque comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), comprendiendo la VH una VH que tiene la secuencia establecida en SEQ ID NO: 180, y la VL que comprende una VL que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO:220.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0001983

Recibo: 23-148250

Fecha: 06/02/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 790195

CUS: 1904254344

NC Solicitud de Patente PCT Fase Nacional

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000