

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0003093

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPO AGONISTA DE CD200R Y COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE LO COMPRENDE”

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2021/000029

RESPUESTA AL OFICIO No. 10686, NOTIFICADO EL 27 DE JUNIO DE 2023

(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 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 originalmente. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 29, y 32 a 36;
- se elimina la expresión “*alrededor de*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 32 a 35, las cuales encuentran soporte en la Reivindicación 1 y en la antigua Reivindicación 36;
- las nuevas Reivindicaciones 27 a 29 y 36 a 40, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 25, 27, 28 y 37 a 41;
- se corrige el error tipográfico de la nueva Reivindicación 40 (antigua Reivindicación 41);
- 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 inicial.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 32 a 35 hacen referencia a métodos y usos para tratar a el tratamiento de una enfermedad;
- la expresión “*alrededor de*” en las Reivindicaciones 12 a 16, 18 y 19 es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica;
- la Reivindicación 29 no es clara porque no especifica las características técnicas esenciales del anticuerpo, como las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y liviana o las CDRs. Además, incluye un resultado a alcanzar;
- las Reivindicaciones 37, 39 y 41 no son claras porque se refieren a la SEQ ID NO: 9, la cual presenta aminoácidos variables en las posiciones 1 y 446 que no están definidos en las reivindicaciones;
- la Reivindicación 41 presenta un error tipográfico;
- el Capítulo Reivindicatorio reclaman un anticuerpo agonista contra CD200R en más de una reivindicación independiente (Reivindicaciones 1 y 29). El Despacho sugiere reclamar el anticuerpo en una única reivindicación independiente;

b- i) En respuesta, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la eliminación de las Reivindicaciones 29, y 32 a 35, y la eliminación de la expresión “*alrededor de*”. Adicionalmente, se corrige el error tipográfico de la nueva Reivindicación 36 (antigua Reivindicación 41). Así las cosas, considero superada cualquier objeción relacionada con dichas reivindicaciones, particularmente aquellas relacionadas a materia no patentable.

ii) Con respecto a supuesta falta de claridad de las nuevas Reivindicaciones 36, 38 y 40 (antiguas Reivindicaciones 37, 39 y 41), me permito indicar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no únicamente para modalidades preferidas específicamente ilustradas en los ejemplos, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las

reivindicaciones, tales como las modificaciones de las posiciones 1 y 446 de la SEQ ID NO: 9, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Adicionalmente, en el presente caso no es necesario definir las posiciones variables en las nuevas Reivindicaciones 36, 38 y 40 porque la SEQ ID NO: 9, tanto en el Capítulo Descriptivo como en el listado formal de secuencias, ya define cuáles son las posibles variaciones en dichas posiciones.

Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado. De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como cualquier persona medianamente versada en la materia lo sabe, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

iii) Por lo tanto, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión 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 considera que todas las características esenciales reclamadas en la Reivindicación 29 se encuentran anticipadas por WO2008079352 (D1) y por lo tanto la presente invención no cumple con el requisito de novedad.

b- En respuesta, me permito llamar nuevamente la atención al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente la eliminación de la Reivindicación 29, por tanto, considero completamente superada la objeción.

4. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1.

Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo que fija CD200R humano que comprende una región variable de cadena liviana de acuerdo con la SEQ ID NO: 42 la cual tiene una identidad del 65,42% con la SEQ ID NO: 8 de la solicitud, donde esta región comprende las CDRs seleccionadas del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 1 a 18. Además, comprende una región variable de cadena pesada de acuerdo con la SEQ ID NO: 48, la cual tiene un 47,06% de identidad con la SEQ ID NO: 7 de la solicitud, donde dicha región comprende las CDRs seleccionadas del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 19 a 36.

En donde el primer aminoácido de la región variable de cadena pesada es glutamina (SEQ ID NO: 48). Donde la actividad de unión cinética del anticuerpo anti CD200R se determinó por resonancia de plasmón superficial contra una proteína de fusión que consta del dominio extracelular del receptor humano CD200R fusionado con una porción Fc de la IgG1 humana, donde el formato del ensayo usó la proteína de fusión capturada por Fcγ de la IgG1, indicando un Kd para el anticuerpo DX182 de 760 pM y para el DX248 de 6 pM (tabla 9, ejemplo 8). Adicionalmente, el anticuerpo anti CD200R reconoce el receptor CD200R cynomologo en mastocitos de cynomologo obtenidos a partir de células mononucleares de sangre periférica en presencia del factor de células madre IL-6 (Fig. 11). En un modelo de monos Cynomolgus con hipersensibilidad alérgica natural a la inhalación del antígeno Ascaris, se demostró en experimentos in vitro, que los anticuerpos DX182 y hu DX182 se unieron a CD200R de Cynomolgus e inhibieron las respuestas de desgranulación de mastocitos mediadas a través de FcεRL, en tanto que la farmacocinética y la toxicidad del anticuerpo DX182 a una concentración de 8 mg/kg se evaluó en una pequeña cohorte de monos Cynomolgus alérgicos y no alérgicos antes de la inhalación del antígeno Ascaris, donde la PK de DX182 mostró una vida media de 1,3 días y fue bien tolerado y no mostró indicaciones adversas manifiestas de toxicidad sistémica o cardiovascular (Párrs. [00219] – [00221], Ejemplo 10). Además, el anticuerpo DX182 fue administrado vía aerosol 48 h antes de la exposición al antígeno, donde mostró un aumento rápido y pronunciado de la resistencia de las vías respiratorias y una caída de la presión sanguínea con un aumento de la frecuencia cardíaca, en tanto que los monos que recibieron el anticuerpo de control de isotipo no mostraron respuestas fisiológicas inesperadas (ejemplo 10).

El Despacho afirma que el incluir específicamente las CDRs de la HCVR y la LCVR proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un anticuerpo que se une con alta afinidad a CD200R y por tanto inhibe su actividad, por lo cual podría usarse para el tratamiento de desórdenes inflamatorios

como artritis reumatoidea, osteoartritis, fibrosis inflamatoria, entre otros, ya había sido previsto en D1.

Por lo tanto, el Despacho define que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?*

Sin embargo, el incluir secuencias alternativas de CDRs de la HCVR y la LCVR en un anticuerpo anti CD200R ya está divulgado en D1 que se refiere a la elaboración de un anticuerpo a partir de un screening en ratas y su posterior humanización, colocando un marco para las CDRs (ejemplos 1 y 2). Donde se proporcionan CDRs que para la HCVR son seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 19 a 36 y para la LCVR seleccionadas del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 1 a 18.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir CDRs alternativas en las HCVR y LCVR como lo enseña D1 en un anticuerpo anti-CD200R, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga composiciones que comprenden el anticuerpo anti CD200R, un ácido nucleico que codifica para dicho anticuerpo, un vector de expresión que comprende el ácido nucleico y una célula hospedera de mamífero que comprende dicho vector.

b- i) En respuesta, me permito enfatizar que la presente invención reclama a un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), en donde la HCVR comprende las secuencias de aminoácidos HCDR1 dadas por SEQ ID NO: 1, HCRD 2 dadas por SEQ ID NO: 2 y HCDR3 dadas por SEQ ID NO: 3, y una LCVR comprende las secuencias de aminoácidos LCDR1 dadas por SEQ ID NO: 4, LCDR2 dadas por SEQ ID NO: 5 y LCDR3 dadas por SEQ ID NO: 6.

A su vez, D1 hace referencia a un compuesto de unión que se une a un CDR200R inhibidor humano que comprende al menos una región variable de cadena ligera de anticuerpo, o fragmento de unión de la misma, que tiene al menos un número específico de secuencias de CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID Nos: 1 -18 y RASKNIRSYLA (SEQ ID NO: 55), y al menos una región variable de cadena pesada de anticuerpo o fragmento de la misma, que tiene al menos un número específico de secuencias CDR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ IN Nos: 19-36.

A partir de lo anterior, es importante destacar que las secuencias de las CDR de D1 son estructuralmente diferentes de las CDR del anticuerpo reclamado, diferencia que el mismo Despacho reconoce, particularmente en las diferencias estructurales de la LCVR (SEQ ID NO: 8) y la HCVR (SEQ ID NO: 7).

ii) Ahora bien, con respecto al porcentaje de homología de los anticuerpos en D1 señalado por el Despacho, particularmente cuando señala que la región variable de cadena ligera de D1 que tiene un 65,42 % de homología con la SEQ ID NO: 8 de la presente solicitud y región variable de cadena pesada de D1 con un 47,06 % de homología con la SEQ ID NO: 7 de la presente solicitud, me permito enfatizar que dichos porcentajes son muy bajos. La persona medianamente versada en la materia no consideraría que los anticuerpos con esa cantidad de homología estén relacionados y mucho menos podría predecir, o esperar que dichos anticuerpos posean propiedades funcionales como las de los anticuerpos aquí reclamados, o incluso similares.

A partir de lo anterior, me permito señalar que no hay enseñanzas o sugerencias en D1 que motivarían a la persona medianamente versada en la materia a modificar las secuencias de D1 para lograr las secuencias específicas y particulares aquí reclamadas. De hecho, dicha persona, habría tenido que cambiar al menos más del 40% de las secuencias para llegar a las secuencias de la presente solicitud, lo cual nuevamente señalo, no es enseñado por D1. Es decir, la persona medianamente versada en la materia que utilice D1 como punto de partida mantendría las secuencias de CDR que definen el sitio de unión y la especificidad del anticuerpo; sin embargo, las CDR del anticuerpo aquí reclamado son completamente diferentes de las CDR de D1.

Así la materia actualmente reclamada corresponde a un alcance muy limitado, estructuralmente definido y funcionalmente único de mAbs de inmunoglobulina (Ig) G4 humanizados que se unen a CD200R humanos. En donde, debido a sus secuencias estructurales únicas, los Abs actualmente reclamados son significativamente ventajosos sobre los anticuerpos de D1. De hecho, en el segundo párrafo de la página 3 del Capítulo Descriptivo, específicamente se afirma (incluso refiriéndose a D1 (es decir, WO200807932)) que la invención actualmente reivindicada *“proporciona un avance sobre el estado de la técnica al proporcionar composiciones y métodos útiles en la prevención, regulación descendente o mejora de los trastornos relacionados con la tolerancia autoinmunitaria y/o inmunitaria, enfermedades alérgicas, asma u otros trastornos inflamatorios, a través de la estimulación del punto de control inmunitario mediante un anticuerpo agonista contra*

CD200R antihumano modificado por ingeniería genética de manera significativa. Los anticuerpos agonistas contra CD200R antihumanos de la presente invención son capaces de mejorar la patología inmunitaria o restaurar la homeostasis inmunitaria, preferentemente, mediante la inhibición del brazo innato de la respuesta inmunitaria, anulación del proceso inmunitario específico del antígeno y, por lo tanto, abordar directamente la patología subyacente de la enfermedad. El uso de tales anticuerpos de manera clínica puede conducir a una durabilidad a largo plazo de las enfermedades que se están tratando” (subrayado fuera del texto).

iii) Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre los anticuerpos de la presente invención y los divulgados en D1 no proporcionan efecto técnico alguno, pues el anticuerpo divulgado en D1 también es un anticuerpo que fija CD200R humano. Sin embargo, me permito llamar la atención del Despacho sobre los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado, listados a continuación:

1. Los anticuerpos reclamados NO bloquean la unión del CD200 humano al CD200R humano, mientras que en la tabla de la página 70 de D1, 6 de los 7 anticuerpos ejemplificados se muestran como **“Bloqueadores de la unión del ligando”**. Mientras, que el séptimo anticuerpo, DX248, fue catalogado como “no hecho”.

Por el contrario, los anticuerpos reclamados, incluido el anticuerpo LY3454738, NO bloquean el ligando CD200 para que no se una a CD200R. Más concretamente, como se indica en las páginas 33 y 34 del Capítulo Descriptivo, los datos presentados en la Tabla 10 demuestran que el anticuerpo I-4P no impide que el ligando CD200 se una al CD200R humano. Más específicamente, la página 32 del Capítulo Descriptivo señala que tanto CD200 como CD200R contienen 2 dominios similares a Ig e interactúan a través de sus dominios terminales NH₂, mientras que se determinó que el epítipo del anticuerpo I-4P estaba cerca de la membrana celular en el dominio 2. De hecho, los inventores de los anticuerpos reclamados, desarrollaron deliberadamente anticuerpos que eran capaces de unirse al ligando (es decir, no bloquean el ligando CD200 para que no se una a CD200R). De esta manera se contempla que la señal endógena CD200/CD200R se vería aumentada por los anticuerpos agonísticos CD200 reclamados. Además, se cree que la unión a un epítipo diferente más alejado del sitio de unión del ligando de CD200R es importante por razones de seguridad, ya que bajo ninguna circunstancia el anticuerpo CD200 destinado a su uso para tratar trastornos autoinmunes como la dermatitis atópica puede ser un anticuerpo antagonista bloqueante;

2. El anticuerpo DX182 de D1, indujo "un aumento rápido y pronunciado de la resistencia de las vías respiratorias y una caída de la presión arterial y un aumento de la frecuencia cardíaca" (mi traducción) en monos cynomolgus (véase el ejemplo 10 de D1), mientras que los anticuerpos reclamados lograron el agonismo CD200R con problemas mínimos de seguridad (p. ej., sin inducir la liberación de citoquinas) en entornos fisiológicos preclínicamente (como se muestra en la presente solicitud) y posteriormente demostrados clínicamente (ver, por ejemplo, la diapositiva Ph. 1B POC anexada al presente documento (Anexo 1));

3. Los anticuerpos reclamados se unen a la forma inhibidora tanto CD200R humano y del mono macaca fascicularis (*cyno*), y evitan la reactividad hacia la forma activadora estrechamente relacionada, el receptor activador de CD200RLa *cyno*.

a. CD200R es un receptor unido a la membrana y un miembro de la familia de receptores emparejados, lo que significa que hay miembros de la familia estrechamente relacionados que tienen actividad opuesta. Si bien hay múltiples receptores activadores reportados para ratones, solo hay una forma activadora reportada para monos cynomolgus y no se ha observado ninguna proteína para una forma activadora humana. Por lo tanto, el objetivo de los inventores era desarrollar un anticuerpo agonista CD200R que se uniera a la forma inhibidora de CD200R humano y cyno y que no se uniera a la forma activadora estrechamente relacionada, el receptor activador de CD200RLa *cyno*. Por lo tanto, como se muestra en la páginas 21 y 22, se utilizó la citometría de flujo para demostrar que el anticuerpo I-4P (es decir, el anticuerpo reclamado) se une al CD200R humano y al *cyno*, pero NO se une a la forma activadora CD200RLa incluso a altas concentraciones. Para demostrar aún más la afinidad de unión del anticuerpo I-4P a CD200R humano y *cyno*, pero no a la forma activadora cyCD200RLa y CD200R de ratón, el Capítulo Descriptivo presenta estudios Biacore resumidos en la Tabla 2 y que muestran una afinidad de unión (K_D) del anticuerpo I-4P a CD200R humano de 5,6 nM y a CD200R *cyno* R de 2,3 nM y aproximadamente 1000 veces menor afinidad a CD200RLa *cyno* de 2,5 μ M y CD200R de ratón ($>10 \mu$ M);

b. La página 9, párrafo [0036] de D1, establece que DX182 se une a CD200RLa de cynomolgus. Específicamente, el párrafo siguiente en D1 estipula que "DX182 inmunoprecipitó CD200RLa de cynomolgus a partir de [mastocitos de ratón transfectados con CD200RLa de cynomolgus]" (mi traducción). Además, la página 10, párrafo [0038] de D1 señala que el anticuerpo ejemplar de D1, DX182, induce

potentemente el efecto no deseado de la desgranulación de los mastocitos cuando los mastocitos de ratón expresan CD200RLa.

4. Los anticuerpos reivindicados también fueron altamente modificados para 1) reducir el riesgo de inmunogenicidad (es decir, suficientemente no inmunogénicos en monos cynomolgus y/o humanos) 2) mejorar la afinidad, y/o 3) aumentar la estabilidad *in vivo*, estabilidad física y química que incluye, entre otras, estabilidad térmica, solubilidad, baja autoasociación y características farmacocinéticas, todo lo cual proporcionó ventajas para el desarrollo y/o uso en el tratamiento de trastornos autoinmunes tales como dermatitis atópica. Por ejemplo, se realizaron cambios en los residuos de CDR de HC y LC que finalmente redujeron la brecha de afinidad sustancial entre el CD200R humano y CD200R *cyno*. Además, se reemplazó un residuo de aspartato inestable con una serina en la cadena ligera CDR1 sin comprometer la afinidad. Además, se diseñaron reemplazos de aminoácidos impredecibles y no de línea germinal para las cisteínas involucradas en un enlace disulfuro HC CDR1/2 no humano en residuos de alanina y leucina HCDR1 y HCDR2, respectivamente. También se incorporaron cambios de HC y LC que dieron como resultado niveles de expresión mejorados, propiedades de purificación y perfiles de unión cinética (en comparación con humanos y monos cynos). Por último, la cadena principal de la cadena pesada de IgG4P para el anticuerpo reivindicado sorprendentemente proporcionó suficiente **función efectora para mantener la actividad *in vivo* en un modelo humanizado de sensibilidad de contacto en ratones, así como pacientes humanos con dermatitis atópica (según los resultados de los ensayos clínicos hasta la fecha);**

5. En un ensayo clínico de fase 1B multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y triple ciego realizado en voluntarios sanos y pacientes con dermatitis atópica (AD), pacientes enfermos (n=40) (evaluación global del investigador validada-AD [vIGA-AD™] ≥ 3 , área de superficie corporal $\geq 7\%$, índice de gravedad del área de eczema [EASI] ≥ 12) recibió LY3454738 intravenoso (denominado en la presente solicitud como Anticuerpo I-4P) o placebo (aleatorizado 2:1) en 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 semanas y fueron seguidos durante 12 semanas adicionales. La proporción de pacientes que respondieron a vIGA-AD 0/1 en la semana 12 fue de 2/12 (16,7%) para el placebo y de 9/28 (32,1%) para LY3454738 (p=0,45). Lo anterior, muestra el cambio porcentual medio del EASI con respecto al valor inicial; presentándose una diferencia estadísticamente significativa desde el inicio hasta la semana 12 entre LY3454738 y placebo (p = 0,006). El cambio porcentual medio del EASI en la semana 12 fue del -38,9 % para el placebo y del -61,8 % para LY3454738. De manera similar, hubo una diferencia estadísticamente significativa desde el inicio hasta la semana 12 en el cambio porcentual medio en SCORAD entre LY3454738 y placebo (p = 0,004). El

cambio porcentual medio de SCORAD en la semana 12 fue -36,7 % para el placebo y -46,4 % con LY3454738 (ver diapositiva adjunta – Anexo 1).

En el estudio no se informaron eventos adversos (EA) graves ni EA que condujeran a la interrupción después de la dosificación. LY3454738 fue bien tolerado y tuvo un perfil de seguridad favorable. Los datos clínicos con LY3454738 sugieren firmemente que el efecto agonizante de CD200R humano con los anticuerpos reclamados tiene un enorme potencial para tratar de forma segura y eficaz enfermedades inmunomediadas, como la dermatitis atópica en la que la vía CD200R está implicada en la patología de la enfermedad.

iv) Sumado a las diferencias y ventajas antes señala, me permito resaltar que la persona medianamente versada en la materia de la ingeniería de anticuerpos sabe que en el momento de desarrollar y/o diseñar un anticuerpo monoclonal (mAb) que pueda desarrollarse con éxito como un anticuerpo terapéutico humano, se deben abordar numerosos factores. Particularmente, el receptor CD200 (CD200R), también conocido como OX2R, es una glicoproteína de membrana expresada principalmente por monocitos y neutrófilos, pero también por otros leucocitos, incluidos los linfocitos T y los mastocitos. CD200, es una glicoproteína de membrana ampliamente distribuida que regula la actividad de las células mieloides a través de su interacción con CD200R. Aunque se sabe que es un receptor inmunorregulador desde hace unos veinte años (véase, Gorczynski R M, Yu K, Clark D. 2000). La participación del receptor en las células que expresan un ligando para la molécula inductora de tolerancia OX2 induce una población inmunorreguladora que inhibe la aloreactividad *in vitro* e *in vivo*. (J. Immunol 2000; 165: 4854-4860; y Cherwinski et al., 2006): El CD200R es un inhibidor novedoso y potente de la función de los mastocitos murinos y humanos. (J Immunol 2005; 174:1348-1356), el campo ha tenido dificultades para administrar anticuerpos agonísticos CD200R terapéuticamente eficaces y seguros.

De hecho, a pesar de que la importancia de CD200R para los mecanismos inhibidores inmunológicos se conoce desde hace más de veinte años, no se ha desarrollado un anticuerpo agonista de CD200R para su uso en humanos para ningún propósito. Se cree que la dificultad, al menos en parte, es el resultado de las complejas interacciones celulares necesarias para lograr el agonismo de CD200R con problemas mínimos de seguridad (por ejemplo, sin inducir la liberación de citocinas) en entornos fisiológicos. Además, hay muchos otros factores que deben tenerse en cuenta en el desarrollo de una terapia de anticuerpos exitosa. Por ejemplo, el anticuerpo debe unirse a la diana de interés con alta selectividad en la ubicación correcta de la diana, y con una afinidad óptima (aunque no necesariamente simplemente la afinidad más alta) para provocar la actividad biológica

funcional deseada (p. ej., antagonismo o agonismo de la diana del anticuerpo). Además, se deben diseñar otras propiedades del candidato a anticuerpo terapéutico con el propósito de proporcionar o mejorar la seguridad, la eficacia y la capacidad de desarrollo del anticuerpo. Más específicamente, además de la afinidad y especificidad de unión al antígeno, las propiedades a las que a menudo se apuntan incluyen la eficacia biológica, la farmacocinética y la farmacodinámica, la inmunogenicidad y las características de la capacidad de desarrollo fisicoquímico. Los niveles de expresión de anticuerpos, así como las características bioquímicas y biofísicas son muy importantes para el desarrollo exitoso de un producto fabricable, mientras que la baja inmunogenicidad y la baja unión inespecífica a las proteínas del huésped juegan un papel importante en la disposición del fármaco y las propiedades farmacocinéticas. Por lo tanto, un anticuerpo terapéutico de primera clase puede requerir la ingeniería de estructura y función en torno a todas estas propiedades para generar un anticuerpo terapéutico eficaz.

v) 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 tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso anticuerpos) tienen 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. Ambos requisitos se cumplen en el presente caso, cuando nada en el arte previo citado por el Despacho habría guiado de forma específica y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a la estructura particular de los anticuerpos aquí reclamadas. Además, nada en dichos documentos habría permitido dicha persona a predecir con alguna expectativa razonable de éxito que tal estructura particular proporcionaría la actividad ampliamente señalada anteriormente.

vi) Adicionalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes anticuerpos alternativos mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en D1, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar el estándar de “*posibilidad de alcanzar*” convertiría todas las invenciones en no patentables y haría inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones (2022), Sección 10.8.1.

necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede.

En el presente caso, el análisis del nivel inventivo no debe basarse en si una persona medianamente versada en la materia **podría** obtener los anticuerpos reivindicados, sino más bien en si dicha persona **obtendría de manera clara e inequívoca** los anticuerpos reclamados con todas las características esenciales enumeradas en la Reivindicación 1 motivada por el estado de la técnica citado. Lo relevante es lo que la persona medianamente versada en la materia **habría hecho** en la fecha de prioridad de la presente solicitud, únicamente motivada por el conocimiento general en el campo técnico y con base en el arte previo.

vii) Finalmente, me permito señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar. Aplicar un estándar de “*posibilidad de alcanzar*” en el análisis de solicitudes de patente haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada y en vista de los resultados obtenidos y reclamados, es posible que una persona medianamente versada en la materia llegara al anticuerpo reclamado como claramente llegaron los inventores, sin embargo, lo que hay que determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo de manera obvia. En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho sólo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención. Por lo tanto, considero respetuosamente que se debe reconocer la actividad inventiva de la Reivindicación 1, así como todas sus reivindicaciones dependientes.

viii) En conclusión, como se resalta en 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 a los anticuerpos reclamados en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1. De tal manera que 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.

5. 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

“ANTICUERPO AGONISTA DE CD200R Y COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE LO COMPRENDE”

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

6. Adicionalmente, y solo a título ilustrativo no vinculante, me permito destacar que el privilegio de patente ha sido otorgado para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud en Argelia, Australia, Estados Unidos, Japón, Líbano, Malasia, Nigeria, y Taiwán. Además, se ha notificado la concesión en Canadá, Israel, y Sudáfrica.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

7. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, 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;
- Anexo 1. Diapositiva Ph. 1B POC CD200R
- Recibo de pago por modificaciones a las reivindicaciones;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.