

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0012524

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS QUE SE UNEN A 5T4”

Solicitante: GENMAB A/S

Nuestra Ref.: P2020/000169

RESPUESTA AL OFICIO No. 11095, NOTIFICADO EL 04 DE JULIO 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 el 07 de octubre de 2020. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 57, 61 a 65, 75 a 87, 92, 94 a 96, 100, 102, 106 a 109, 122 a 129 y 133;
- se introdujeron las nuevas Reivindicaciones 29, 30, 32 y 39;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 28, 31, 33 a 38, 40 a 44 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 58 a 60, 66 a 74, 88 a 91, 93, 97 a 99, 101, 103 a 105, 110 a 121, 130 a 132;
- se eliminaron las referencias entre corchetes a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;

- se eliminaron las expresiones “*tal como*”; “*o menos*”; “*opcionalmente*”; “*uno o más*”; “*por ejemplo*”; “*y/o*”; “*esencialmente*”; “*menor que*” y/o “*preferiblemente*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se eliminó el lenguaje referente a porcentajes de identidad de secuencia a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- en la Reivindicación 1 se introdujeron los literales a), b) y c), los cuales definen las regiones variables de cadena pesada y ligera, mediante sus 6 CDRs posibles;
- en la nueva Reivindicación 5 se eliminaron los literales b) a e);
- en la nueva Reivindicación 6 se eliminó la expresión “*es un anticuerpo de longitud completa*”;
- en la nueva Reivindicación 11 se introdujo la expresión “*que es un anticuerpo biespecífico*”, y se eliminó la expresión “*tal como la CD3 ϵ (épsilon) humana especificada en la SEQ ID N°: 4*”;
- en la nueva Reivindicación 12 se eliminaron las expresiones “[*anti-CD3 de tipo salvaje (SP34/SP34 humanizada, WO 2015001085 (Genmab)) - secuencias VH CDR*]” y “[*anti-CD3 de tipo salvaje, secuencias VL CDR*]”;
- en las nuevas Reivindicaciones 14 a 17 se eliminaron las expresiones “[*VH CDR 1,2 de tipo salvaje + VH CDR3-H101G*]” y “[*VL CDR 1,2,3 de tipo salvaje*]”;
- en las nuevas Reivindicaciones 18 a 21 se eliminó la expresión “[*VH CDR 1,2 de tipo salvaje + VH CDR3-H101G*]”;
- en la nueva Reivindicación 23 se introdujo la expresión “*en donde el anticuerpo comprende una primera y segunda cadena pesada*”;
- en la nueva Reivindicación 31 se eliminó la expresión “*tal como un agente citotóxico, un fármaco quimioterapéutico, una citoquina, un inmunosupresor, antibióticos o un radioisótopo*”;
- en las nuevas Reivindicaciones 37 y 38 se introdujo el término “*recombinante*”;
- en la nueva Reivindicación 44 se eliminó el lenguaje referente al uso del kit, diagnóstico y tratamiento;
- se ajustaron la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados.

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, estas corresponden a una drástica limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- El Despacho señala que el título no refleja el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y las reivindicaciones, por lo cual sugiere modificarlo por:

“ANTICUERPOS QUE SE UNEN A 5T4”.

b- Al respecto, señalo respetuosamente que se ha modificado el título, aceptando la gentil sugerencia del Despacho, por lo tanto, considero completamente superada la objeción relacionada.

3. a- El Despacho considera que las Reivindicaciones 122 a 129 reclaman materia no patentable. Particularmente, las Reivindicaciones 122 a 126 hacen referencia a un anticuerpo “*para usar como medicamento*” o “*para usar en el tratamiento de una enfermedad*”, y las Reivindicaciones 127 a 129 hacen referencia a un método terapéutico, ambos excluidos de protección vía patente.

b- En respuesta, me permito señalar que las Reivindicaciones 122 a 129 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, y el nuevo set de reivindicaciones no contiene reivindicaciones relacionadas con usos ni métodos de tratamiento, por lo que esta objeción queda superada.

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

- las Reivindicaciones 1 a 46, 82 a 86, 100 y 101 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque, reclaman un anticuerpo de unión a 5T4, pero no suministran ninguna característica técnica esencial para dicha molécula;
- las Reivindicaciones 1 a 3, 13 a 16, 32, 44, 45, 47 a 53, 55, 57 a 66, 89 a 91 y 97 no son claras porque se refieren a las “SEQ ID N°: 9 [059]”; “SEQ ID N°: 44 [207]”; “SEQ ID N°: 51 [226]”, entre otros, sin que pueda establecerse a qué se refieren los números y/o letras incluidas en los corchetes;
- las Reivindicaciones 4 a 9, 25 a 31, 33 a 39, 41 a 43, 72 a 77, 106 a 109 y 112 a 119 no son claras porque incluyen los términos: “*tal como*”; “*o menos*”; “*opcionalmente*”; “*uno o más*”; “*por ejemplo*”; “*y/o*”; “*esencialmente*”; “*menor que*” y/o “*preferiblemente*” que son ambiguos o imprecisos e impiden establecer el alcance de la materia reclama;

- las Reivindicaciones 9 a 19, 24 a 28, 33 a 39 y 45 no son claras porque incluyen expresiones que corresponden a resultados a alcanzar y no caracterizan a la molécula de unión;
- las Reivindicaciones 10 a 12, 17 a 20, 24 a 32, 40 a 46 y 82 a 86 no son claras porque su preámbulo se refiere a un producto, el cual pretende caracterizarse mediante los procedimientos empleados para su identificación o para la determinación de sus propiedades que, no definen dicho producto estructuralmente;
- las Reivindicaciones 10, 17, 19, 30, 41, 42, 46 y 82 no son claras porque mencionan los términos “Ejemplo 2”, “Ejemplo 5” o “Ejemplo 3” que corresponden a elementos del Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 47, 48 y 52 a 54 no son claras porque mencionan que cada una de las secuencias puede comprender entre 1 a 10 sustituciones por cualquier aminoácido en cualquier posición de cada CDR, lo que da lugar a un indeterminado número de estructuras que pueden presentar cualquier secuencia;
- las Reivindicaciones 47 a 51 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque se refieren a un anticuerpo anti-5T4, pero únicamente suministran como características técnicas esenciales estructurales las secuencias para las regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno (CDR's) de la cadena pesada;
- las Reivindicaciones 50, 51, 59, 60 y 108 presentan errores de dependencia porque reclaman un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes lo cual es inconsistente porque se refieren a un anticuerpo cuyas CDR's son diferentes de las incluidas en las reivindicaciones 50, 51, 59, 60 y 108;
- las Reivindicaciones 55 a 57 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un anticuerpo anti-5T4 que pretende caracterizarse exclusivamente mediante una o dos secuencias de las seis regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno (CDR's);
- la Reivindicación 57 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque, reclama un anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno 5T4, pero es incoherente porque menciona que, dicha molécula comprende “una o dos” regiones variables de cadena liviana y, además, suministra seis posibles secuencias de CDR's para dichas regiones, siendo que, la solicitud no ha explorado anticuerpos que comprendan un dominio de unión con solamente una región variable de cadena ligera o con dos regiones variables o seis CDR's de cadena ligera; además es confusa ya que dichas CDR's comprenden múltiples posibilidades de sustituciones en los residuos variables X1, X2, X3 y X4 lo que da como resultado muchas más

opciones de secuencias para las CDR's que no han sido exploradas en una única molécula;

- las Reivindicaciones 61 a 65 y 74 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un anticuerpo anti-5T4 o un anticuerpo biespecífico que comprende además, un dominio de unión a CD3ε pero, únicamente suministran como características técnicas esenciales estructurales las secuencias para las regiones variables de la cadena pesada o ligera de cada dominio de unión, siendo que, todas las estructuras de anticuerpos exploradas en la solicitud comprenden regiones variables de cadena ligera y pesada. Además, dicha molécula pretende caracterizarse señalando que, las regiones variables de cadena pesada y ligera son “por lo menos” 90%, 95% 97% o 99% idénticas con las secuencias de referencia suministradas, sin que la solicitud haya explorado todas las posibles moléculas contempladas dentro de los porcentajes de identidad referidos;
- las Reivindicaciones 67 a 71 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un anticuerpo anti-5T4 que no incluye ninguna característica técnica esencial estructural que lo defina;
- la Reivindicación 72 no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque reclama un anticuerpo biespecífico que se une a 5T4 y a CD3ε, pero, no incluye ninguna característica técnica esencial estructural para dicha molécula ya que, no define los dominios de unión a los antígenos mediante sus regiones variables de cadena ligera y pesada o mediante sus regiones determinantes de complementariedad (CDR's);
- las Reivindicaciones 73 a 75 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque se refieren a un anticuerpo biespecífico que pretende caracterizarse mediante las secuencias de tres de sus seis CDR's de unión al antígeno CD3ε; sin embargo, la solicitud no ha explorado anticuerpos de unión a dicho antígeno que comprendan únicamente tres CDR's;
- las Reivindicaciones 75 a 77 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un anticuerpo biespecífico de unión a 5T4 y CD3ε que pretende caracterizarse mediante expresiones que se consideran resultados a alcanzar y no caracterizan la molécula de unión;
- la Reivindicación 78 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque se refiere a un anticuerpo biespecífico que se une a 5T4 y a CD3ε y pretende caracterizarlo mediante estructuras variantes con sustituciones en comparación a una secuencia de referencia, por lo que, no es clara cuál es la estructura de la cadena pesada referida o de las CDR's mencionadas; además, la solicitud no ha

explorado todas las posibles estructuras variantes seleccionadas de cualquiera de las mutaciones allí incluidas.

- la Reivindicación 79 no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque se refiere a un anticuerpo biespecífico anti-5T4 y anti-CD3ε que pretende caracterizarse únicamente mediante su dominio de unión a CD3ε para el cual, únicamente se incluyen tres de sus seis CDR's, además, se menciona que, cada secuencia de CDR puede comprender entre 1 a 10 sustituciones por cualquier aminoácido en cualquier posición con respecto a las secuencias de referencia de las opciones precedentes, lo que da lugar a un indeterminado número de estructuras que pueden presentar cualquier secuencia;
- la Reivindicación 80 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque reclama un anticuerpo biespecífico anti-5T4 y anti-CD3ε el cual pretende caracterizarse únicamente mediante su dominio de unión a CD3ε para el cual, únicamente se incluyen tres de sus seis CDR's, además, se menciona que, cada secuencia de CDR puede comprender “por lo menos” 97% o 99% de identidad con “las secuencias de aminoácidos de la CDR1, la CDR2 y la CDR3 de la región variable de la cadena pesada (VH) de tipo salvaje” de acuerdo con las Reivindicaciones 72 o 73, lo que da lugar a un indeterminado número de estructuras que pueden presentar cualquier secuencia, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud;
- la Reivindicación 81 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque reclama un anticuerpo biespecífico anti-5T4 y anti-CD3ε el cual pretende caracterizarse únicamente mediante su dominio de unión a CD3ε sin incluir ninguna característica técnica esencial estructural para el mismo; además, se menciona que: “comprende una mutación seleccionada del grupo que consiste en: T31M, T31P, N57E, H101G, H101N, G105P, S110A, S110G, Y114M, Y114R, Y114V” la cual no es clara porque no se suministra ninguna secuencia de referencia;
- las Reivindicaciones 82 a 86 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman anticuerpo biespecífico de unión a 5T4 y a CD3ε el cual pretende caracterizarse mediante expresiones que se consideran resultados a alcanzar y no definen la molécula;
- las Reivindicaciones 94 a 99 no son claras y no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un anticuerpo biespecífico anti-5T4 y anti-CD3ε el cual pretende caracterizarse señalando que el dominio de unión a 5T4 comprende una región variable de cadena pesada y ligera puede con “por lo menos” 90%, 95%, 97% o 99% de identidad con secuencias de aminoácidos de referencia para la región variable de la cadena pesada (VH) y ligera (VL), lo que da lugar a un

indeterminado número de estructuras que pueden presentar cualquier secuencia todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud;

- las Reivindicaciones 100 a 112 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un anticuerpo de unión a 5T4 o un anticuerpo biespecífico que comprende un dominio de unión a 5T4 el cual no se define mediante ninguna característica técnica esencial estructural y, contempla, un indeterminado número de alternativas estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud;
- las Reivindicaciones 113 a 132 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo porque reclaman: un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-5T4, una construcción de ácidos nucleicos que codifica el anticuerpo anti-5T4, un vector de expresión que contiene la construcción de ácidos nucleicos, una célula huésped que comprende la construcción de ácidos nucleicos, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-5T4, un método para producir el anticuerpo anti-5T4 y un kit de partes que comprende el anticuerpo anti-5T4, en donde dicho anticuerpo o su secuencia codificante, no se encuentran caracterizados mediante su estructura y, por lo tanto contemplan múltiples productos que codifiquen o comprendan cualquier anticuerpo anti-5T4, todos los cuales no han sido explorados en la solicitud;
- la Reivindicación 114 presenta errores de dependencia porque se refiere a una región de unión al antígeno 5T4 de acuerdo con las reivindicaciones 72 a 113, pero la reivindicación 113 reclama un inmunoconjugado y no se refiere a ninguna región de unión al antígeno;
- la Reivindicación 130 presenta errores de dependencia porque se refiere a un vector de expresión definido en “la Reivindicación 114 o 117”, pero la Reivindicación 114 reclama un ácido nucleico y no un vector;
- la Reivindicación 132 no es clara porque reclama un kit que se refiere al uso de dicho producto, el cual no se considera patentable; además, incluye como componente las instrucciones que no constituyen un elemento que interaccione de manera verdadera y directa con el conjugado o el anticuerpo y por lo tanto no caracterizan el kit;
- la Reivindicación 133 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque, reclama un anticuerpo antiidiotípico que se une a los anticuerpos anti-5T4 de las reivindicaciones precedentes, pero no incluye ninguna característica técnica esencial estructural para dicha molécula; Además, el capítulo descriptivo no caracteriza ningún anticuerpo antiidiotípico que reconozca los anti-5T4 allí descritos.

b- i) En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 57, 61 a 65, 75 a 87, 92, 94 a 96, 100, 102, 106 a 109, 122 a 129 y 133, además, se eliminaron las referencias entre corchetes y las referencias al Capítulo Descriptivo, se eliminaron las expresiones “tal como”; “o menos”; “opcionalmente”; “uno o más”; “por ejemplo”; “y/o”; “esencialmente”; “menor que” y/o “preferiblemente”, y se eliminó el lenguaje referido a porcentajes de identidad de secuencia a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. Asimismo, las características opcionales se han eliminado o se han vuelto el objeto de reivindicaciones dependientes nuevas. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, en relación con la falta de claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio, señalo respetuosamente que las reivindicaciones modificadas definen los anticuerpos reivindicados mediante sus secuencias de CDR. Por lo tanto, se supera la objeción.

De otra parte, en relación con la falta de claridad de la nueva Reivindicación 11 (correspondiente a la antigua Reivindicación 72), afirmo que las características esenciales de la invención se encuentran mencionadas en la nueva Reivindicación 1 y, por lo tanto, no son necesarias limitaciones adicionales. En este sentido, la Guía de Examen de Solicitudes de Patente sobre Anticuerpos (de aquí en adelante, “la Guía”) emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio en 2021 establece en el punto 8 de la página 34 lo siguiente:

“Cuando en la reivindicación independiente se reclame el anticuerpo caracterizándolo mediante una sola región variable, la región variable de cadena pesada o la región variable de cadena ligera, se debe identificar el objeto de la solicitud para determinar si es permisible o no dicha caracterización.”¹

Es decir que la Guía permite una caracterización parcial de un anticuerpo. Para ilustrar este punto, la Guía ofrece el siguiente ejemplo:

“Ejemplo 1:

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Dirección de Nuevas Creaciones. 2021. Guía de Examen de Solicitudes de Patente Sobre Anticuerpos. Sección 6.8

Reivindicación 1: *un anticuerpo que se une a VEGF-A y CD3 y comprende un dominio de unión a VEGF-A con una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 10 y una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 11.*

El objeto corresponde a anticuerpos biespecíficos que se unen a VEGF-A y a CD3 humano útiles para el tratamiento de leucemia. La descripción señala que el dominio de unión a CD3 es conocido y menciona que sus secuencias pueden encontrarse en otras patentes allí citadas.

La caracterización del anticuerpo únicamente por las regiones variables de cadena ligera y pesada del dominio de unión a VEGF-A es permisible. *Por lo tanto, no es necesario objetar la reivindicación por el art.30 solicitando la caracterización estructural del dominio de unión a CD3". (El resaltado es propio).*

Una persona normalmente versada en la materia sería fácilmente capaz de poner en práctica la invención reivindicada utilizando secuencias conocidas para la región de unión que tiene especificidad por CD3. Por lo tanto, tal como lo establece la Guía, no es necesario en este caso particular limitar la reivindicación independiente para recitar las secuencias de CDRs específicas de la región de unión que se une a CD3. En consecuencia, las características estructurales esenciales de la invención reivindicada se encuentran mencionadas en la nueva Reivindicación 1 y tienen sustento y suficiencia en el Capítulo Descriptivo.

iii) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero 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 versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

5. a- El Despacho afirma que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, ya que se reclama cualquier anticuerpo anti-5T4, cualquier constructo de ácido nucleico o cualquier vector que lo codifiquen, cualquier inmunoconjugado, anticuerpo biespecífico, composición o kit que lo comprendan o cualquier método para producirlo y cualquier anticuerpo antiidiotípico que se una al anticuerpo anti-5T4, sin que la solicitud haya explorado todas las posibles alternativas estructurales para los productos reclamados.

b- En respuesta, afirmo respetuosamente que, mediante las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, las reivindicaciones ahora están limitadas a las 6 CDR de los anticuerpos ejemplificados. El Capítulo Descriptivo describe la manera para generar estos anticuerpos (tanto monoespecíficos como biespecíficos), ácidos nucleicos, vectores y ADC, y la manera en que estos pueden unirse y matar a las células tumorales e inducir citotoxicidad, ver por ejemplo, los Ejemplos 1, 2, 7, 8, 10, 12-14, 15 y 17. En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia sería capaz de llevar a cabo la invención tal como se reivindica en todo el alcance con base en el Capítulo Descriptivo y el conocimiento general.

6. a- El Despacho afirma que la presente solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo que comprende por lo menos una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4, y este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2007/106744. Por lo tanto, el Despacho identifica siete (7) grupos diferentes de invenciones:

- Grupo inventivo 1: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 6, 7 y 8 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 10, AAS y SEQ ID NO. 11, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 48, 52 a 56, 61, 65 a 88, 92, 93, 100 a 121 y 130 a 133 parcialmente y 49, 58, 62, 89, 94, 97 totalmente).
- Grupo inventivo 2: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 13, 14 y 15 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 17, DAS y SEQ ID NO. 18, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica

que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 47, 52, 61, 65 a 88, 92, 93, 100 a 121 y 130 a 133 parcialmente).

- Grupo inventivo 3: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 20, 21 y 22 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 24, DAS y SEQ ID NO. 25, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 47, 52, 61, 65 a 88, 92, 93, 100 a 121 y 130 a 133 parcialmente).
- Grupo inventivo 4: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 27, 28 y 29 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 31, DVS y SEQ ID NO. 32, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 47, 52, 61, 65 a 88, 92, 93, 100 a 121 y 130 a 133 parcialmente).
- Grupo inventivo 5: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 34, 35 y 36 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 38, DAS y SEQ ID NO. 39, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 47, 52, 61, 65 a 88, 92, 93, 100 a 121 y 130 a 133 parcialmente).
- Grupo inventivo 6: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de

complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 41, 42 y 43 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 45, DAS y SEQ ID NO. 46, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 48, 52 a 57, 61, 65 a 88, 92, 93, 100 a 121 y 130 a 133 parcialmente, 50, 59, 63, 90, 95, 98 totalmente).

- Grupo inventivo 7: anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que se puede unir a 5T4 que comprende las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada SEQ ID NO: 48, 49 y 50 y las tres regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera SEQ ID NO: 52, DAS y SEQ ID NO. 53, un anticuerpo biespecífico que comprende dicho dominio de unión, un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un kit que comprende el anticuerpo, una construcción de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende la construcción de ácidos nucleicos y un método para producir el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 48, 52 a 57, 61, 65 a 88, 92, 93, 100 a 121 y 130 a 133 parcialmente, 51, 60, 64, 91, 96, 99 totalmente).

El Despacho sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo y solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

b- En respuesta a esta objeción, afirmo respetuosamente que las reivindicaciones se han limitado a las CDR de los clones de anticuerpo 207, 059 y 226, es decir, con base en la Reivindicación 52 original (a), (f) y (g). Asimismo, señalo respetuosamente que los anticuerpos que se reivindican en la presente solicitud cumplen con los requisitos de unidad de invención, ya que estos tres clones pueden unirse a 5T4 de humano, de mono cynomolgus y de pollo. Adicionalmente, llamo respetuosamente la atención sobre el Punto V de la Opinión Escrita de la Autoridad Internacional de Búsqueda emitida en la fase internacional de la PCT, que reconoce el nivel inventivo de la invención 1, es decir, correspondiente a la nueva Reivindicación 1 que se refiera al objeto de la Reivindicación 52 original (a), (f) y (g). Estos anticuerpos se unen con afinidad comparable al 5T4 de pollo, mono cynomolgus y humano (véase la presente solicitud: Tablas 1 y 2, Figura 3). Por el contrario, la mayoría de

los anticuerpos del arte previo se unen al 5T4 humano y de mono cynomolgus pero no se ha determinado la reactividad cruzada con 5T4 de especies más distantes tales como 5T4 de pollo, y la mayoría no muestran una unión a 5T4 de ratón ni de rata o muestran una unión deficiente.

Por lo tanto, la Autoridad Internacional de Búsqueda opina que, considerando que el nivel de identidad de la secuencia de aminoácidos con el dominio extracelular del 5T4 humano es superior al 95 % para el 5T4 del mono cynomolgus, aproximadamente 80 % para el 5T4 de ratón o rata y sólo aproximadamente 60 % para el 5T4 de pollo, una persona medianamente versada en la materia no habría tenido suficientes expectativas de éxito de poder obtener anticuerpos que se unen al dominio extracelular 5T4 humano, de mono cynomolgus y de pollo.

En consecuencia, los anticuerpos que se reivindican en la presente solicitud comparten funcionalidades comunes que no se podrían haber predicho con base en el arte previo, y como tal, cumplen con el requisito de unidad de invención.

Adicionalmente, llamo la atención del Despacho sobre el Manual Andino para el Examen de Patentes (2022) que en su Sección 9.3 discute el requisito de unidad de invención *a posteriori*. En la página 157 se presenta un ejemplo (Ejemplo 4) que casualmente se refiere a anticuerpos, y en el análisis de dicho ejemplo se menciona lo siguiente:

*“Análisis: Para una mejor comprensión del ejemplo, se describen las secuencias de aminoácidos junto con sus identificadores (SEQ ID NO: XX) correspondientes. Así, se puede apreciar que los anticuerpos anti–DLL4 difieren entre sí en sus características estructurales. En todo caso, **el elemento técnico común que vincula a ambos anticuerpos es un anticuerpo que se une a DLL4 humano**, por lo que las dos invenciones están vinculadas únicamente por su característica funcional.*

En caso de que el estado de la técnica no divulgue ningún anticuerpo anti–DLL4 humano, entonces el elemento técnico común puede ser considerado el concepto inventivo único común que relaciona a las dos invenciones y, por ende, guardan unidad de invención, pese a las diferencias estructurales”. (El resaltado es propio).

Por lo tanto, en el presente caso, el elemento técnico común que vincula a ambos anticuerpos es que se unen al dominio extracelular 5T4 **humano, de mono cynomolgus y de pollo**. Dado

que el estado de la técnica no divulga ni sugiere un anticuerpo que tenga este elemento técnico, las reivindicaciones que se acompañan cumplen con el requisito de unidad de invención, tal como lo reconoció la ISA en la Opinión Escrita. En vista de lo anterior, se solicita respetuosamente que se reconsidere y retire la objeción por una supuesta falta de unidad de invención.

7. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de novedad a la luz de las enseñanzas de los documentos WO2013/041687 (D1) y WO2007/106744 (D2).

En particular, el Despacho compara las características esenciales del anticuerpo biespecífico divulgado en D1 y el anticuerpo reivindicado en la presente solicitud, y concluye que el antígeno humano 5T4 SEQ ID NO: 1 de la solicitud es 100% idéntico al antígeno humano SEQ ID NO: 2 del documento D1. Por lo tanto, la materia de la Reivindicación 1 no es nueva. Asimismo, el Despacho señala que las reivindicaciones dependientes 2 a 5, 7 a 46, 68, 69 a 72, 100, 101, 106 a 121 y 130 a 132 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Adicionalmente, el Despacho compara las características esenciales del anticuerpo divulgado en D2 y el anticuerpo reivindicado en la presente solicitud, y concluye que la materia de la Reivindicación 1 no es nueva. Asimismo, el Despacho señala que las reivindicaciones dependientes 2, 3, 9 a 20, 29 a 46, 67 a 71, 100, 101, 106 a 121, 130 y 131 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

b- En respuesta, llamo nuevamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En particular, con el único fin de facilitar el trámite, las reivindicaciones se han modificado de acuerdo con el objeto de la Reivindicación 52 original (a), (f) y (g), con base en las seis secuencias de CDR de los anticuerpos ejemplificados. En consecuencia, las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas por sobre D1 y D2, por lo cual, considero superada la objeción relacionada con la novedad de la presente invención.

8. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de (D1) y (D2).

El Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 6, ya que divulga un anticuerpo biespecífico que comprende un primer y segundo dominio, en donde el primer dominio se une al grupo 2 de 5T4 que corresponde al

dominio extracelular de la proteína 5T4 formado por los aminoácidos 78 a 138 de la SEQ ID NO: 2 (Pág. 70, Reiv. 2).

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 6 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en que el anticuerpo de la solicitud se une al antígeno 5T4 SEQ ID NO: 3. Sin embargo, no se evidencia un efecto técnico asociado a un anticuerpo anti-5T4 que se una a la secuencia señalada por que, el solicitante no incluye ninguna característica técnica esencial estructural que caracterice la molécula de anticuerpo reclamada y, por lo tanto, no es posible correlacionar las pruebas técnicas asociadas a las estructuras de anticuerpos anti-5T4 específicas divulgadas en el capítulo descriptivo con cualquiera de las posibles alternativas estructurales contempladas en el alcance de la reivindicación (Págs. 112-154).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?”.

Sin embargo, D2 ya divulga estructuras específicas de anticuerpos anti-5T4 que se unen a diversas secuencias de aminoácidos de antígenos 5T4 como por ejemplo la SEQ ID NO: 85 o 86 o, incluso a secuencias que tengan al menos 95% de identidad con la SEQ ID NO: 85 (Pág. 90, Reivs. 44 y 45) y, menciona que, las variantes de anticuerpos anti-5T4 de la invención pueden producirse mediante técnicas estándar recombinantes que incluyen mutagénesis dirigida de sitio o recombinación en clonación, mediante rearrreglo génico y conversión de genes empleando modelos de animales transgénicos no humanos (Pág. 21, líneas 28 a 35).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a desarrollar variantes de anticuerpos que se unan a diversas secuencias antigénicas de 5T4 como las del D2, a partir de las moléculas de anticuerpos anti-5T4 del documento D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Las Reivindicaciones 47 a 49, 52 a 56, 61, 62, 65, 73 a 88, 92, 93, 94, 97, 102 a 105 y 133 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la Reivindicación 6, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, señalo respetuosamente que la nueva Reivindicación 1 se relaciona con un anticuerpo de longitud completa capaz de unirse a 5T4 y las CDR de los clones de anticuerpo 207, 059 y 226. Un anticuerpo de longitud completa de acuerdo con la presente invención es un anticuerpo que comprende uno o dos pares de cadenas pesada y liviana, en donde cada una contiene todos los dominios constantes y variables de las cadenas pesada y liviana que se encuentran de manera habitual en un par de cadena pesada-cadena liviana de un anticuerpo de tipo salvaje de ese isotipo.

En primer lugar, se considera que las actuales reivindicaciones implican un nivel inventivo a la luz de la capacidad de unión a 5T4 de pollo, de humano y de mono cynomolgus, lo que es sorprendente a la luz del arte previo y del bajo porcentaje de identidad de secuencia de la 5T4 de estas tres especies, como se detalló anteriormente en la sección de Unidad de Invención. Además, esta característica común de reactividad cruzada entre especies de estos anticuerpos tiene la ventaja de permitir más flexibilidad en las pruebas preclínicas de los anticuerpos.

Aún más, se afirma que, con base en D1 y D2, una persona medianamente versada en la materia no llegaría al objeto de las presentes reivindicaciones, es decir, un anticuerpo de longitud completa que tiene las CDR de los anticuerpos 207, 226 y 059.

En D1 se divulga un anticuerpo biespecífico que tiene un dominio de unión capaz de unirse al grupo de epítomos 4 de 5T4 y un segundo dominio de unión capaz de unirse al complejo del receptor CD3 en células T (véase, por ejemplo, la Reivindicación 1). El grupo de epítomos 4 (E4) corresponde a los aminoácidos 170-270 de 5T4 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1, párrafo [0142]).

Por el contrario, se ha encontrado que los anticuerpos de las presentes reivindicaciones interactúan directamente con los aminoácidos S69, R73, Y92 y R94 (207), R73, Y92 y R94 (226) y R73, T74, Y92, R94 y N95 (059), véase el Ejemplo 16 del Capítulo Descriptivo. Todos estos residuos están ubicados en E1 y E2 según se define en D1. Por lo tanto, con base en D1, una persona medianamente versada en la materia no llegaría a los anticuerpos de las presentes reivindicaciones, que se unen a un epítopo diferente de 5T4 fuera de E4 como se divulga en D1.

Además, D1 se refiere a anticuerpos biespecíficos y los únicos anticuerpos en D1 que se han llevado a la práctica no son anticuerpos de longitud completa, sino que tienen una estructura compuesta por dos fragmentos variables de cadena individual (scFv), es decir, son

acopladores de células T biespecíficas. (“BiTE”), (véase, por ejemplo, el Ejemplo 3, Figura 9-14). En general, se sabe que los BiTE tienen una vida media *in vivo* más corta y requieren una infusión continua y que, por lo tanto, los anticuerpos de longitud completa son más favorables en términos de conveniencia para el paciente. Compárense el Ejemplo 10 y las Figuras 13-14 de D1, que describen la inyección en bolo intravenoso durante 14 o 21 días, mientras que en el Ejemplo 15 de la presente invención los anticuerpos solo se administran los días 14, 18, 21 y 25.

De otra parte, en D2 se divulga un anticuerpo correspondiente al anticuerpo A1 según se describe y compara en la presente solicitud (véase la descripción de la Tabla 7).

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia que busque un anticuerpo de longitud completa capaz de unirse a 5T4 no tomaría en consideración a D1, que se refiere a BiTE biespecíficos. Por lo tanto, los anticuerpos anti-5T4 de longitud completa, tales como el anticuerpo A1 que se divulga en D2, se podrían considerar el arte anterior más cercano.

La diferencia entre los anticuerpos anti-5T4 de longitud completa del arte previo y los anticuerpos de las presentes reivindicaciones radica en las diferentes secuencias de aminoácidos de las CDR. El efecto técnico de esta diferencia son los anticuerpos anti-5T4 con propiedades generales favorables, que incluyen la unión a 5T4 humano, de mono cynomolgus y de pollo.

Por lo tanto, se puede considerar que el problema a resolver es la administración de anticuerpos anti-5T4 de longitud completa mejorados. La solución, es decir, los anticuerpos anti-5T4 de longitud completa tal como se los utiliza en la presente, no es obvia respecto del arte anterior.

En la presente solicitud se muestra que los anticuerpos de las presentes reivindicaciones tienen propiedades generales superiores a los anticuerpos anti-5T4 de longitud completa del arte anterior, incluyendo al anticuerpo A1 de D2. En primer lugar, en los Ejemplos 2 (Tablas 1 y 2) y 6 (Figura 3) se muestra que los clones 207, 226 y 059 se unen con alta afinidad al 5T4 humano, de mono cynomolgus y de pollo, lo que no es el caso, por ejemplo, de los clones A3 y H8 del anticuerpo anti-5T4 del arte previo. Como se indicó anteriormente, esto es inesperado en vista de la baja identidad de secuencia entre estas 3 especies, como también lo reconoce la Autoridad Internacional de Búsqueda, y permite pruebas preclínicas en diversas especies.

Además, los tres anticuerpos reivindicados muestran una buena internalización en formato ADC (véase el Ejemplo 7 y la Figura 4). Adicionalmente, en el formato biespecífico CD3, los anticuerpos reivindicados muestran unión a células tumorales a una concentración de anticuerpo más baja que los correspondientes anticuerpos biespecíficos anti-5T4 A1 y A3 (Ejemplo 12 y Figura 6). Además, muestran valores de EC₅₀ más bajos de citotoxicidad mediada por células T (Ejemplo 13 y Figura 8). Esta diferencia también se reflejó en valores de IC₅₀ más bajos para los marcadores de activación de células T que para los correspondientes anticuerpos biespecíficos anti-5T4 A1 y A3. Por lo tanto, estos efectos pueden atribuirse a los brazos de unión a 5T4 reivindicados.

Por consiguiente, en conjunto, los anticuerpos de las presentes reivindicaciones obtienen buenos puntajes en todas las características probadas, lo que no es el caso de los anticuerpos A1, A3 y A8 de longitud completa del arte previo, que no se unen al 5T4 de pollo y cuyo rendimiento en formato de anticuerpo biespecífico anti CD3 es menor. Por tanto, los anticuerpos de las presentes reivindicaciones son en general el anticuerpo anti-5T4 de mejor rendimiento para diversos propósitos y en diversos formatos. Esto no se podría esperar con base en el arte previo.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, 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 características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”³ (énfasis fuera del texto).

² Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

³ Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

En el presente caso, no hay ninguna indicación particular en el arte previo citado que motive **obvia e inequívocamente** a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la materia reclamada. Además, e incluso si ese fuera el caso, la persona medianamente versada en la materia no podría haber predicho razonablemente los efectos técnicos específicos de los anticuerpos, por el contrario, dicha persona necesitaría recurrir a una extensa experimentación adicional para llegar a alguna conclusión en particular.

En conclusión, el nivel inventivo de la presente invención se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería que los anticuerpos aquí reclamados presentan un efecto técnico, sumado al hecho que el arte previo, en efecto, no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los anticuerpos de la presente invención de manera específica, por lo cual la presente solicitud reviste nivel inventivo.

9. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen 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;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Comprobante de pago por concepto de solicitud de examen adicional.