

Expediente No. NC2021/0014768
Fecha: 31 Mayo 2024

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0014768
Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS ANTI-SEMA3A”
Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Nuestra Ref.: P2021/000198

RESPUESTA AL OFICIO No. 968, NOTIFICADO EL 23 DE ENERO DE 2024
(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. Con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 25 de mayo de 2022 como Modificaciones Voluntarias. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 4, 6, 8 y 9;
- se ha modificado la Reivindicación 1 aclarando la configuración de los 6 CDR;

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. Por el contrario, corresponden a una limitación de la materia reclamada.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual siguiere modificarlo.

b- Al respecto, y siguiendo la amable sugerencia del Despacho, me permito modificar el título de la presente invención de la siguiente manera:

“ANTICUERPOS ANTI-SEMA3A”

Con lo cual considero totalmente superada la objeción.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones relacionada al Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque incluye varias reivindicaciones independientes;
- las Reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque incluyen porcentajes de homología, lo que impide determinar el alcance reclamado;
- las Reivindicaciones 2 a 4 y 6 no son claras porque, reclaman anticuerpos cuya estructura comprende cualquier combinación de las secuencias suministradas para las cadenas ligeras y pesadas, lo que no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 8 y 9 carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo porque reclaman un anticuerpo que *“se fija a al menos un residuo de aminoácidos dentro de las regiones de aminoácidos 370-382 de Sema3A humana (...)”* o *“se fija a SEQ ID NO: 21”* lo que corresponde a una característica funcional y contemplan cualquier estructura que llegue a dicho fin;
- la Reivindicación 10 carece de soporte en el Capítulo Descriptivo porque reclama una composición que comprende cualquier anticuerpo anti-Sema3A caracterizado únicamente mediante su epítoto de unión.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, puesto que únicamente presenta evidencia técnica sobre anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (H-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 (H-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 (H-CDR3); y una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4

(L-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 (L-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 (L-CDR3).

b- i) En respuesta, llamo la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, la eliminación de las Reivindicaciones 2 a 4, 6, 8 y 9 por lo tanto considero totalmente superadas las objeciones relacionadas.

ii) Adicionalmente, y únicamente para facilitar el trámite, al Reivindicación 1 se ha modificado para aclarar la configuración de las secuencias de 6 CDR del anticuerpo reclamado. Sin embargo, es pertinente señalar 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. Es más, limitar el alcance reclamado a únicamente las modalidades evaluadas limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance, facilitaría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

Sin embargo, una vez más, únicamente para facilitar el trámite, las secuencias de cadena pesada y ligera se limitaron a las combinaciones de las nuevas Reivindicaciones 2 y 3. De esta manera, el alcance reclamado se limitó drásticamente a una visión razonable y muy restrictiva con respecto al alcance reclamado originalmente, permitiendo la persona medianamente versada comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

iii) Con respecto a las reivindicaciones independientes restantes, me permito señalar nuevamente que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, en el presente caso la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 11) corresponde a una modalidad asociada al anticuerpo anti-Sema3A o un fragmento de fijación al antígeno de acuerdo con al Reivindicación 1, es decir, corresponde a una modalidad diferente asociada a la invención. Además, no existe requerimiento legal que fuerce al Solicitante a incluir únicamente una o un número específico de reivindicaciones independientes. Es más, según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en

adelante Guía de la SIC), señala que una solicitud puede contener más de una reivindicación independiente, de la misma categoría¹.

Sumado a lo anterior, respetuosamente me permito señalar que es parte de la práctica general de patentes que se protejan de forma independiente modalidades preferidas de la invención, lo cual entre otras cosas es de utilidad en caso de un eventual litigio donde se pueda identificar una infracción más fácilmente. Por consiguiente, no existe motivo alguno con base en la ley aplicable y la práctica habitual de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), representada por sus directrices, para que el Capítulo Reivindicatorio deba contener solamente una reivindicación independiente.

Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, y el Capítulo Descriptivo es completamente compatible con el alcance reclamado en las reivindicaciones, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender y reproducir la invención, 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

4. a- El Despacho señala que la Reivindicaciones 2 y 8 carecen de nivel inventivo a la luz de EP2955195 (D1) y “*Anti-semaphorin 3A Antibodies Rescue Retinal Ganglion Cells from Cell Death following Optic Nerve Axotomy*”² (D2), respectivamente.

i) El Despacho considera a D1 como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 2, ya que divulga un anticuerpo anti-semaforina 3A que contiene una región variable de cadena pesada seleccionada de las SEQ ID NO: 7, 8, 59, 67, 75 y 83 y una región variable de cadena ligera seleccionada de las SEQ ID NO: 9, 10, 63, 71, 79 y 87.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 2 y D1 consiste en que el anticuerpo de la solicitud comprende una región variable de cadena pesada al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 10 y una región

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Delegatura para la Propiedad Industrial. Dirección de Nuevas Creaciones. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.1

² Shirvan, A., et al. 2002. Anti-semaphorin 3A antibodies rescue retinal ganglion cells from cell death following optic nerve axotomy. *The Journal of biological chemistry*, 277(51), p. 49799-49807.

variable de la cadena liviana al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO:13.

Sin embargo, no se evidencia un efecto técnico asociado a cualquier anticuerpo anti-Sema3A que comprenda cualquier combinación de las regiones variables de cadena pesada y ligera con todas las posibles estructuras dentro de los porcentajes de identidad señalados porque, la reivindicación contempla un indeterminado número de moléculas para las cuales no es posible precisar sus secuencias específicas, lo que impide asociar las pruebas técnicas de la solicitud que corresponden a un anticuerpo anti-Sema3A que comprende los 6 CDR's de las secuencias 1 a 6, respectivamente.

Por lo tanto, el Despacho define que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar el anticuerpo anti-semaforina 3A conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?*

Sin embargo, el mismo D1, señala que, uno o varios aminoácidos pueden ser sustituidos, eliminados, adicionados y/o insertados en regiones diferentes a las CDR's en las regiones variables de cadena pesada y ligera y que se prefieren las sustituciones conservativas. Además, se refiere a anticuerpos humanizados que contienen las CDR's injertadas en regiones marco de anticuerpos humanos con el objetivo de disminuir la inmunogenicidad en aplicaciones terapéuticas, señalando que, dichas moléculas pueden comprender entre 1 a 21 residuos sustituidos, eliminados, adicionados y/o insertados en las cadenas pesadas y ligeras.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir sustituciones conservativas como las de los anticuerpos humanizados de D1 en una molécula de anticuerpo anti-semaforina 3A del mismo documento, para así llegar al objeto de la Reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

ii) A su vez, el Despacho considera a D2 como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 8, ya que divulga un anticuerpo anti-Sema3A que se une al péptido Pep1A que corresponde a los aminoácidos 363 a 380 de la Sema3A de pollo. y dicho péptido es idéntico a su equivalente en la secuencia de Sema3A entre la secuencia de la proteína Sema3A de pollo obtenida de la base de datos del GenBank bajo el número de acceso XP_015150663.1 y la secuencia de la proteína Sema3A humana SEQ ID NO: 22.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 8 y D2 consiste en que el anticuerpo de la solicitud se fija a al menos un residuo de aminoácido dentro de las regiones de aminoácidos 370-382 de Sema3A humana SEQ ID NO: 22.

Sin embargo no se evidencia un efecto técnico asociado a cualquier estructura de anticuerpo anti-Sema3A que se una a uno o varios residuos dentro de la región de Sema3A humana mencionada en la reivindicación porque: (i) todos los anticuerpos explorados en la solicitud se unen a todos los residuos 370 a 382 de la SEQ ID NO: 22 y no hay evidencia de moléculas que se unan a un único residuo dentro de dichas posiciones; y (ii) porque la solicitud no ha explorado todas las posibles estructuras de anticuerpos que se unan a dicho epítipo. Por todo lo anterior, no es posible asociar las pruebas técnicas de la solicitud que corresponden al anticuerpo reclamado.

Por lo tanto, el Despacho define que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar el anticuerpo anti-semaforina 3A conocido en D2 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?*

Sin embargo, el mismo D2 ya se refiere a las metodologías para preparar los anticuerpos que comprenden la inmunización de conejos con el péptido Pep3A y, señala que, los anticuerpos obtenidos se unen a un epítipo conservado entre pollo, ratón y humanos, por lo que, se espera que reaccionen de manera cruzada. Además, el péptido Pep3A corresponde a una región inmediatamente adyacente a la región 370 a 382 de Sema3A humana, por lo que, es altamente probable que los anticuerpos del D2 se unan a al menos un residuo de los señalados en la reivindicación.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia emplearía las metodologías de D2 para obtener una molécula de anticuerpo anti-semaforina 3A como el mismo documento lo sugiere para así llegar al objeto de la Reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

b- En respuesta, y considerando el nuevo alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y teniendo en cuenta que las Reivindicaciones 2 y 8 fueron eliminadas, considero superada la objeción en tanto la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

En particular, considerando que la presente solicitud hace referencia a un anticuerpo anti-Sema3A o un fragmento de unión a antígeno del mismo caracterizado por secuencias CDR

específicas, útiles para inhibir el efecto vasorrepresor de Sema3A. En donde, los ejemplos demuestran que la semaforina 3A es secretada por células ganglionares de la retina hipóxicas y actúa como una señal vasorrepulsiva. Por tanto, Sema3A repele los neovasos lejos de la región isquémica al inducir un colapso citoesquelético en estas células.

En relación a los comentarios del Despacho de que las diferencias identificadas entre la invención y los documentos citados supuestamente no proporcionan un efecto técnico, es importante afirmar que, como se señala en el Capítulo Descriptivo, el anticuerpo anti-sema3A reclamado mostró un efecto inesperado en la prevención Colapso citoesquelético inducido por Sema3A en células de la retina con una potencia funcional (determinada en experimentos de cambio de IC_{50} , pA_2) de 69 pM, como se demuestra en el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo. Además, los anticuerpos con las mismas secuencias CDR pero diferentes regiones Fc se compararon en el Ejemplo 10, y no se observó diferencia estadística en la afinidad de unión de los anticuerpos a Sema3A humano, lo que indica que la interacción de unión entre Sema3A y el anticuerpo de la invención no es afectados por residuos modificadores fuera de las regiones CDR en el anticuerpo reclamado.

Considerando lo anterior, el anticuerpo de la presente invención proporciona un **efecto técnico inesperado** derivado de su estructura particular, como se muestra en los ejemplos de la Capítulo Descriptivo. Así las cosas, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³, como ocurre en el presente caso.

En conclusión, como se demostró anteriormente, los documentos citados o los conocimientos generales en el tema, no habrían guiado directa y sin ambigüedades a la persona medianamente versada en la materia a obtener con alguna expectativa razonable de éxito el anticuerpo reclamado. Por lo tanto, el la Reivindicación 1 y sus dependientes no son obvios, por ende, el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

5. 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 Estados Unidos.

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

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.

6. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificaciones a las reivindicaciones.