

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2422/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 01-003.434
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG** domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 538 notificado por fijación en lista el 19 de Enero de 2006, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2095, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial de nuevo el capítulo reivindicatorio, que reemplaza el originalmente presentado, en el que se ha realizado las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se suprimió la expresión "y sus equivalentes directos" en las reivindicaciones 1 y 3.
- 1.2 Se canceló la expresión "sustancialmente" en la reivindicación 5.
- 1.3 Se canceló la frase "o fragmento de la misma" de las reivindicaciones 7 y 8.
- 1.4 Se canceló el literal i) y iv) de la reivindicación 12, que hacían referencia al uso de un anticuerpo para IL-1 β .
- 1.5 El antiguo literal iii) se colocó como la nueva reivindicación 13, dirigida a la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo para IL-1 β con las características enunciadas en dicha reivindicación.

En cuanto a estas modificaciones, el examinador podrá notar que las mismas no amplían el alcance de la presente invención, únicamente se realizaron con el fin de brindar cabal cumplimiento a las objeciones de claridad de la solicitud planteadas en su concepto técnico.

2-169
169

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 06-17,422 de 6 de marzo de 2006, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a las modificaciones.

2. De otra parte, respecto a que las secuencias CDR1', CDR2' y CDR3' en la reivindicación 8, no se encuentran contenidas en la secuencia identifica como 2 del listado de secuencias. Atentamente, me permito manifestar que dichas secuencias sí están comprendidas en la secuencia SEQ ID. No. 2, como se revela en las páginas 34, 35 y 36 de la descripción. La secuencia CDR1' se encuentra en la página 35 de la memoria descriptiva en la seq. Id. No. 2 desde los aminoácidos 24 a 34, luego desde los aminoácidos 50 a 56 se encuentra la secuencia de CDR2' y desde el aminoácido 89 hasta el 97 se encuentra la secuencia de CDR3' (página 36 de la descripción), las cuales corresponden a las mismas secuencias enunciadas en la página 3, líneas 17 a 23 de la memoria descriptiva.

En el listado de secuencias, los CDR 1', 2' y 3' se encuentran tanto en el listado que aparece justo debajo del renglón <210> 3 (página 47) que corresponde a la secuencia de ácidos nucleicos que codifican para cada aminoácido de la secuencia SEQ ID. No. 2 como en la página 48 debajo del renglón <210> 4 que es la misma lista de aminoácido de SEQ ID. No. 2 pero que únicamente ilustra los aminoácidos y no los ácidos nucleicos codificantes.

Finalmente, respecto a que no es clara la relación entre el anticuerpo reclamado y la molécula de enlace reclamada, atentamente me permito manifestar que el concepto inventivo fundamental de la presente invención es una molécula que enlaza IL-1 β , la cual comprende un sitio enlazante de antígeno que contiene un dominio variable (V_H) de cadena pesada de inmunoglobulina.

Adicionalmente, una persona versada en la materia entenderá a partir del capítulo reivindicatorio, en especial de la reivindicación 4, que una molécula de enlace de IL-1 β de acuerdo con la invención es un anticuerpo humano y que como se establece en la reivindicación 11, se caracteriza porque posee una especificidad de enlace. Más aún, a partir de la memoria descriptiva, la persona versada comprenderá que la presente invención proporciona anticuerpos mejorados para la interleucina I beta humana (IL-1 β) y como se describe también en la página 6, líneas 16 a 19, las moléculas de enlace de IL-1 β particularmente preferidas de la invención son anticuerpos humanos.

En consecuencia, no se tratan de moléculas diferentes y por lo tanto si existe unidad de invención entre los elementos revelados en la presente invención.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TH
166

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de enlace de IL-1 β , la cual comprende un sitio de enlace de antígeno que comprende cuando menos un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, teniendo la CDR1 la secuencia de aminoácidos Ser-Tyr-Trp-Ile-Gly, teniendo la CDR2 la secuencia de aminoácidos Ile-Ile-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ser-Asp-Thr-Arg-Tyr-Ser-Pro-Ser-Phe-Gln-Gly, y teniendo la CDR3 la secuencia de aminoácidos Tyr-Thr-Asn-Trp-Asp-Ala-Phe-Asp-Ile.

2. Una molécula de enlace de IL-1 β que comprende dominios variables de cadena tanto pesada (V_H) como ligera (V_L), en donde la molécula de enlace de IL-1 β comprende cuando menos un sitio de enlace de antígeno que comprende:

a) un dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina (V_H), el cual comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, teniendo la CDR1 la secuencia de aminoácidos Ser-Tyr-Trp-Ile-Gly, teniendo la CDR2 la secuencia de aminoácidos Ile-Ile-Tyr-Pro-Ser-Asp-Ser-Asp-Thr-Arg-Tyr-Ser-Pro-Ser-Phe-Gln-Gly, y teniendo la CDR3 la secuencia de aminoácidos Tyr-Thr-Asn-Trp-Asp-Ala-Phe-Asp-Ile, y

b) un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina (V_L), el cual comprende una región hipervariable CDR3' que tiene la secuencia de aminoácidos Gln-Gln-Arg-Ser-Asn-Trp-Met-Phe-Pro.

112
5
167

3. Una molécula de enlace de IL-1 β de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el dominio variable de la cadena ligera de inmunoglobulina (V_L) comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2', y CDR3', teniendo la CDR1' la secuencia de aminoácidos Arg-Ala-Ser-Gln-Ser-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Ala, teniendo la CDR2' la secuencia de aminoácidos Asp-Ala-Ser-Asn-Arg-Ala-Thr, y teniendo la CDR3' la secuencia de aminoácidos Gln-Gln-Arg-Ser-Asn-Trp-Met-Phe-Pro.

UH

4. Una molécula de enlace de IL-1 β de acuerdo con la reivindicación 1, 2, ó 3, que es un anticuerpo humano.

5. Una molécula de enlace de IL-1 β que comprende cuando menos un sitio de enlace de antígeno que comprende ya sea un primer dominio que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la mostrada en la SEQ ID NO: 1, empezando con el aminoácido en la posición 1, y terminando con el aminoácido en la posición 128, o bien un primer dominio como se describe anteriormente, y un segundo dominio que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la mostrada en la SEQ ID NO: 2, empezando con el aminoácido en la posición 1, y terminando con el aminoácido en la posición 107.

✓

CDR'

no hay

relacion estructural con los CDR' divulgados en

3.

U.I.

ó seq No 3..

6. Una molécula de enlace de IL-1 β de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizarse para el tratamiento de una enfermedad o desorden mediado por 1L-1.

7. Una primera construcción de ADN que codifica una cadena pesada, que comprende:

a) una primera parte que codifica un dominio variable que comprende alternadamente regiones de estructura e hipervariables, siendo las regiones hipervariables en secuencia, CDR1, CDR2, y CDR3, cuyas secuencias de aminoácidos se muestran en la SEQ ID NO: 1; empezando esta primera parte con un codón que codifica el primer aminoácido del dominio variable, y terminando con un codón que codifica el último aminoácido del dominio variable; y

b) una segunda parte que codifica una parte constante de cadena pesada, que empieza con un codón que codifica el primer aminoácido de la parte constante de la cadena pesada, y termina con un codón que codifica el último aminoácido de la parte constante, seguido por un codón de paro.

8. Una segunda construcción de ADN que codifica una cadena ligera, que comprende:

a) una primera parte que codifica un dominio variable que comprende alternadamente regiones de estructura e hipervariables; siendo las regiones hipervariables CDR3' y opcionalmente CDR1' y CDR2', cuyas secuencias de aminoácido se muestran en la SEQ ID NO:2; empezando esta primera parte con un codón que codifica el primer aminoácido del dominio variable, y

b) una segunda parte que codifica una parte constante de cadena ligera, que empieza con un codón que codifica el primer aminoácido de la parte constante de la cadena ligera, y termina con un codón que codifica el último aminoácido de la parte constante, seguido por un codón de paro.

174
169

9. Un vector de expresión capaz de replicarse en una línea celular procariótica o eucariótica, el cual comprende cuando menos una construcción de ADN de acuerdo con la reivindicación 7 o con la reivindicación 8.

5 | 10. Un proceso para la producción de una molécula de enlace de IL-1 β , el cual comprende

(i) cultivar un organismo que se transforma con un vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 9, y

(ii) recuperar la molécula de enlace de IL-1 β a partir del cultivo.

10

11. Un anticuerpo para IL-1 β que tiene especificidad de enlace de antígeno para un epítipo antigénico de IL-1 β humana, que incluye el ciclo que comprende los residuos Gly 22, Pro 23, Tyr 24, y Glu 25, y que es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor.

Clas
- Unicidad
de invención

15

12. Un método para el tratamiento de una enfermedad o desorden mediado por IL-1 β en un paciente, el cual comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un anticuerpo para IL-1 β , que tiene especificidad de enlace de antígeno para un epítipo antigénico de IL-1 β humana madura, que incluye el ciclo que comprende los residuos Gly 22, Pro 23, Tyr 24, y Glu 25, y que es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor.

Clas (relas
uso
anticuerpo
X3 obtiene
un receptor
No justifica

13. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo para IL-1 β , que tiene especificidad de enlace de antígeno para un epítipo antigénico

Clas
f. claridad

~~131~~
170

de IL-1 β humana madura, que incluye el ciclo que comprende los residuos Gly 22, Pro 23, Tyr 24, y Glu 25, y que es capaz de inhibir el enlace de IL-1 β con su receptor, en combinación con un excipiente, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

170
131

✓ 126
171

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
JIMENA ESCOBAR URIBE
Novartis AG
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	01-3434
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	5570
	Folios	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ♦ La descripción (Folios: 4 a 51),
- ♦ Las reivindicaciones 1 a 13 (folios: 171 a 175)
- ♦ Las secuencia 1 a 4 (folios: 49 a 51).

La presente solicitud reivindica prioridad británica N° 0001448 de 21 de enero de 2000 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

El objeto de la presente invención se refiere a una molécula de enlace de interleuquina 1 beta (IL-1 β) la cual comprende un sitio de enlace con al menos un dominio variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina comprendiendo secuencias específicas CDR1, CDR2 y CDR3. También se reclaman las moléculas de enlace (IL-1 β) que comprenden ambos dominios variables de la cadena pesada y ligera en donde las regiones hipervariables de la cadena pesada son CDR1, CDR2 y CDR3 y los de la cadena ligera son CDR1', CDR2' y CDR3'. También hacen parte de la invención las moléculas de ADN que codifican las cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo y los vectores de expresión que las comprenden. De igual forma se reclama un anticuerpo para (IL-1 β) que tiene especificidad de enlace para un epítipo de IL-1 β , que tiene los residuos gly 22, Pro 23, Tyr 24, y Glu 25 y las composiciones que comprenden dicho anticuerpo.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la C12N 15/00, A61K 39/395.

177
172
2

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

En general el capítulo carecería de concisión por cuanto tiene un número alto de reivindicaciones independientes (10 de las 13 son independientes) que hacen referencia a la misma materia, y de esta forma no es factible determinar con exactitud el alcance de la protección reivindicada.

Por ejemplo: la materia de 2 contiene materia ya reclamada en 1, más el dominio variable conteniendo CDR3' y por ende se podría formular de una manera dependiente.

La reivindicación 3 por su parte, reclama solo las regiones hipervariables de la cadena ligera sin tener en cuenta la cadena pesada y por esto, no estaría relacionada con la reivindicación 1. De esta forma, se estarían reclamando dos objetos diferentes, por cuanto no existe relación estructural entre la molécula reclamada en 1 y la molécula definida en 3 y se vería afectada entonces la unidad de invención de la presente solicitud. Si el concepto inventivo es precisamente la combinación de las regiones de VH y de VL, entonces se podría definir la molécula desde un principio comprendiendo las dos regiones ligera y pesada definidas a través de sus regiones hipervariables CDRs y CDR's o, si la combinación de las dos regiones es solo una alternativa dentro de la invención entonces ésta se podría reclamar de una manera dependiente indicando en la cláusula 3 que la molécula de 1 puede contener adicionalmente la región hipervariable de cadena ligera definida a través de sus CDR's.

La reivindicación 5 hace referencia a una molécula cuyo segundo dominio tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No2, sin embargo en listado de secuencias aquella identificada como No 2, no contiene los CDR1', CDR2', CDR3'. En el concepto técnico 2095 ya se había mencionado este inconveniente y se había indicado que posiblemente se estaba haciendo referencia a la SEQ ID No2 cuando realmente las CDR's, se encuentran contenidas en la SEQ ID No 3.

La reivindicación 8 adolece del mismo problema puesto que hace referencia al ADN que codifica la cadena ligera de la molécula de enlace, conteniendo las regiones de complementariedad CDR1' CDR2' y CDR3', cuyas secuencias de aminoácidos se muestran en la secuencia SEQ ID: No 2, sin embargo las secuencias CDR1' CDR2' y CDR3' no están contenidas en la secuencia identificada como 2 del listado de secuencias. Aparentemente, están contenidas en la secuencia identificada como 3.

La reivindicación 11 reclama un anticuerpo para IL1 β , que tiene especificidad para un epítopo, que incluye el ciclo que comprende los residuos Gly22, Pro23, Tyr24 y Glu 25 y que es capaz de inhibir el enlace de IL1 β con su receptor. Para esta oficina no es clara la relación entre el anticuerpo reclamado en ésta cláusula y la molécula

178173

de enlace reclamada en las reivindicaciones 1 a 6, puesto que en la presente reivindicación se caracteriza el anticuerpo por el epítipo y no por sus características propias que permitan establecer una relación estructural entre la éste y la molécula de enlace de las cláusulas precedentes.

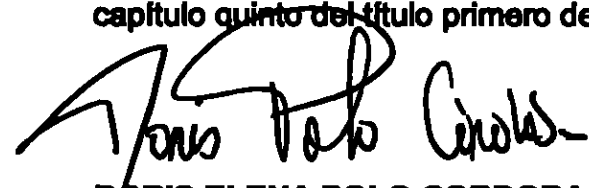
Es claro que un anticuerpo o molécula de enlace NO se puede caracterizar por el target al cual se une, pues anticuerpos diferentes sin ninguna relación estructural entre ellos podrían unirse a un mismo epítipo. Así que la molécula reivindicada en la cláusula en mención abarca todas aquellas moléculas de unión que existen en el estado de la técnica y que el solicitante no ha divulgado, ni siquiera ha contemplado y que incluso podrían hacer parte de la naturaleza. De esta forma también se verían afectadas las reivindicaciones 12 y 13 que hacen referencia al anticuerpo mal definido de la clausula 11.

Cabe mencionar que algunas de las anteriores objeciones ya habían sido efectuadas en el concepto técnico 2095, pero no fueron subsanadas. Así las cosas es importante mencionar que según el artículo 45 de la Decisión 486, en caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente

Por último para efectuar la determinación del estado de la técnica se hace necesario que el solicitante allegue el listado de secuencias de los folios 49 a 51 en medio magnético para poder efectuar alineamientos de ADN y proteínas.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 MAYO 2006

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 759	EXAMINADOR TÉCNICO Código Nº: 202063	2006-05-11
-----------------------------	---	------------

28-08-06