



No. 09-118682- -00011-0000

Fecha: 2012-12-26 17:21:22 Dep. 2023 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

As. 111.401

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **09-118 682** solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título **ANTICUERPOS ANTI-IgE APOPTÓTICOS UNIENDO IgE UNIDA A LA MEMBRANA.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 14690 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 21 de Agosto de 2012.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por catorce (14) reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

Con respecto a la reivindicación 39, la cual fue objetada por corresponder a una excepción a la patentabilidad, ponemos en manifiesto del señor Examinador que ésta ha sido eliminada del pliego reivindicatorio con el fin de superar la objeción pertinente.

Sin embargo, nos permitimos expresar nuestro total desacuerdo frente a la objeción del señor Examinador sobre la anterior reivindicación 9, al afirmar que la misma corresponde a materia que no se considera una invención de acuerdo con el siguiente literal del artículo 15 de la Decisión 486.

b) *El todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;*

Al respecto, nos permitimos referir respetuosamente al señor Examinador a la descripción de la presente solicitud en donde se establece lo siguiente,

*Un "anticuerpo humano" es aquél que contiene una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de un anticuerpo producido por un humano, que se ha producido utilizando cualquiera de las técnicas para producción de anticuerpos humanos divulgadas en la presente memoria descriptiva. (...) **Los anticuerpos humanos se pueden producir utilizando diversas técnicas conocidas en la materia, incluyendo bibliotecas de presentación en fagos.** Hoogenboom y Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991), Marks y col., J. Mol. Biol., 222:581 (1991). Para la preparación de anticuerpos monoclonales humanos también se dispone de los métodos descritos en Cole y col., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, página 77 (1985) y Boerner y col., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991). Véase también van Dijk y van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5: 368-74 (2001). Los anticuerpos humanos pueden prepararse administrando el antígeno a un animal transgénico que se haya modificado para producir dichos anticuerpos en respuesta al antígeno presentado, pero cuyos loci endógenos se hayan incapacitado, por ejemplo, xenorratones inmunizados (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nºs 6.075.181 y 6.150.584 con relación a la tecnología XENOMOUSE™). Véase también, por ejemplo, Li y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) con relación a los anticuerpos humanos generados mediante una tecnología del hibridoma de células B humanas.*

Lo anterior establece entonces que no se trata de un anticuerpo aislado naturalmente de un ser humano, sino de un anticuerpo que debe ser producido mediante la aplicación de diversas técnicas biotecnológicas, que permiten obtener anticuerpos en los cuales las regiones variables y las regiones constantes de ambas cadenas, ligera y pesada, son todas de origen humano, o sustancialmente idénticas a las secuencias de origen humano, no necesariamente del mismo anticuerpo.

Por tanto, la materia revelada por la anterior reivindicación, nueva reivindicación 14, es plenamente patentable bajo los lineamientos de la Decisión 486.

Claridad

El nuevo pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que aclara que el anticuerpo anti-IgE/M1'ó un fragmento de unión a antígeno del mismo, que une específicamente un epítipo en el segmento M1 de IgE, en donde dicho epítipo corresponde a los residuos 317 a 351 (SEQ ID NO:1), se encuentra caracterizado tanto por las regiones variables de sus cadenas pesada y ligera, como lo expresan las nuevas reivindicaciones 4 y 6, como por sus regiones hipervariables seleccionadas de la siguiente forma, según las reivindicaciones 1 y 2,

a. HVR-L1- i. Residuos 24-34 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26, ii. Residuos 24-40 de SEQ ID NOS: 27 o 28, iii. Residuos 24-39 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;	b. HVR-L2- i. Residuos 50-56 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26, ii. Residuos 56-62 de SEQ ID NOS: 27 o 28, iii. Residuos 55-61 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;
c. HVR-L3- ii. Residuos 89-97 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26, iii. Residuos 55-61 de SEQ ID NOS: 27 o 28, iv. Residuos 94-102 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;	d. HVR-H1- i. Residuos 26-35 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35, ii. Residuos 26-25 de SEQ ID NOS: 36 o 37, iii. Residuos 26-35 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;
e. HVR-H2- i. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35, ii. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 36 o 37, iii. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;	f. HVR-H3- i. Residuos 97-102 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35, ii. Residuos 97-111 de SEQ ID NOS: 36 o 37, iii. Residuos 97-106 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;

De esta manera, el anticuerpo reivindicado se encuentra caracterizado por sus seis regiones hipervariables, HVRs, y por tanto la materia revelada por la presente invención es completamente clara y concisa.

Así las cosas, las reivindicaciones dependientes que hacen parte del nuevo pliego reivindicatorio, se encuentran expresando modalidades preferidas de la invención, y han

de considerarse igualmente claras al tener en cuenta que las reivindicaciones de las cuales dependen caracterizan el anticuerpo objeto de la invención de forma completamente clara y correcta de acuerdo con lo estipulado por el Instructivo de Patentabilidad manejado por su Despacho.

Con en animo de precisar aún más la materia contenida en el pliego reivindicatorio, queremos aclararle al señor Examinado que la apreciación mediante la cual establece que la expresión "anticuerpo que se une específicamente al segmento M1' de IgE" corresponde a un simple resultado a alcanzar no es correcta, pues dicha característica se constituye como la especificidad del anticuerpo reivindicado, y en definitiva, no hacer mención de la misma no permitiría comprender cuál es el objeto del anticuerpo en mención.

De manera similar, expresiones como "que reduce la IgE sérica total", "que induce la apoptosis en células B que expresan IgE", "que reduce específicamente las células B que expresan IgE", "la IgE es específica al alérgeno", son requeridas dentro del pliego reivindicatorio, al corresponder con características técnicas funcionales de la presente invención, que como es bien definido en el Instructivo de Patentabilidad, se presentan para permitir el entendimiento por parte del versado en la materia de la función que cumplen los anticuerpos reivindicados.

Es así como consideramos que una vez realizada a adecuada caracterización de los anticuerpos de la presente invención, dichas características técnicas encuentran todo el sentido buscado por el señor Examinador, por tanto han de ser aceptadas por su Despacho, pues dichas características técnicas están atribuidas a los anticuerpos reivindicados.

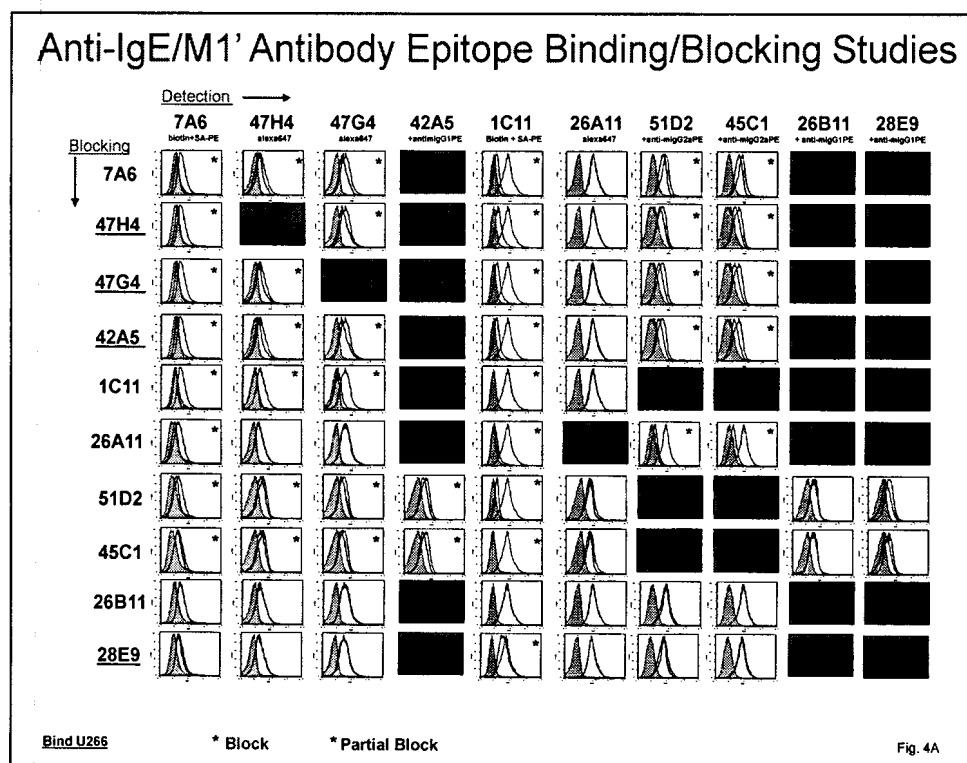
Por demás, el señor Examinador puede notar que fueron eliminadas las reivindicaciones que a su juicio carecían de claridad, por lo que consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio es absolutamente claro y conciso a la luz de las enseñanzas de la descripción.

En conclusión, consideramos que el alcance de las nuevas reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la totalidad de las enseñanzas de la descripción, por lo cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Descripción

En cuanto a las figuras contenidas en la presente solicitud, nos permitimos aclarar al señor Examinador que el motivo de presentarse cuadros en blanco es debido al diseño de la matriz de presentación de las figuras, en donde se realizó una ampliación de una cuadrícula general, y como es evidente, todos los anticuerpos no fueron probados y por tanto los mismos no presentan información.

Así, la matriz de presentación inicial de la figura 4A corresponde a la siguiente,



Posteriormente, a partir de la misma se realizaron las ampliaciones respectivas, para generar las figuras 4A-1 a 4A-20, las cuales fueron finalmente incluidas en la solicitud. Sin embargo, el señor Examinador puede notar que dicha situación no interfiere de manera alguna con las divulgaciones de la descripción.

Novedad

De acuerdo a las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio, en donde se definen claramente tanto el epítipo al cual se une el anticuerpo anti-IgE/M1' como las secuencias de las regiones hipervariables del mencionado anticuerpo que permiten dicha unión, es evidente que la referencia **D1 (CHEN. H. et al)** no afecta la novedad de la

presente invención de ninguna manera, más aun al considerar que se especificó una característica técnica funcional del anticuerpo reivindicado, al establecer que el mismo induce la apoptosis de las células B que expresan IgE, lo cual no se encontraba enseñado ni sugerido por el documento en mención.

De esta manera, de acuerdo con las modificaciones realizadas, la presente invención revela anticuerpos caracterizados por las secuencias de las regiones hipervariables de cadena pesada y cadena ligera, HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, y además revela específicamente que dicho anticuerpo se une un epítopo en el segmento M1' de IgE definido por los residuos 317 a 351, correspondientes a la SEQ ID NO:1.

En contraste, notamos que D1 establece que los anticuerpos que hacen parte de los ensayos realizados se unen a un epítopo que se encuentra en una región C-terminal distinta del segmento M'1, y por tanto los mismos no presentan la capacidad de generar apoptosis en las células que expresan IgE, situación que se aleja en definitiva de la presente invención.

Así las cosas, las características de la presente invención corresponden con aspectos no contemplados, ni sugeridos, por el documento D1, y por tanto la invención reivindicada es novedosa a la luz del arte previo.

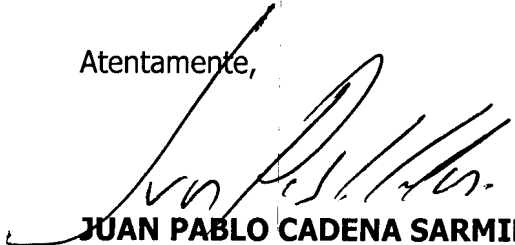
Con el fin de profundizar en el desarrollo de la presente invención, consideramos importante resaltar que la misma basa sus enseñanzas en el hallazgo de la existencia de una región específica N-terminal del segmento M1' de la IgE que se encuentra directamente relacionada con la apoptosis, aspecto por el cual los inventores lograron identificar la habilidad de los anticuerpos que se unen a dicha región para inducir la apoptosis de las células B que expresan IgE, mientras que otros anticuerpos anti-IgE/M1' no presentan la misma propiedad debido a que son específicos para otros epítopos.

Así, la descripción incluye ejemplos que ilustran anticuerpos de la presente invención que fueron designados con los nombres 47H4, 7A6 y 26A11, los cuales fueron sometidos a la realización de pruebas de especificidad de unión (ejemplo 3, 3A-B), de inducción de apoptosis (ejemplo 6, 6A), entre otras, en donde se demuestra la capacidad de unión a epítopos específicos de M1' y la capacidad de inducción de apoptosis a células que expresan IgE.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Del Señor Director

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-IgE/M1' o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que une específicamente un epítipo en el segmento M1 de IgE definido por los residuos 317 a 351 o SEQ ID NO:1 y el cual induce apoptosis en las células B que expresan IgE, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada variable y una cadena ligera variable, en donde la cadena pesada variable además comprende un HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, y la cadena variable ligera comprende además un HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, y en donde dichos HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 son seleccionados de:
 - a. HVR-L1-
 - i. Residuos 24-34 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26,
 - ii. Residuos 24-40 de SEQ ID NOS: 27 o 28,
 - iii. Residuos 24-39 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;
 - b. HVR-L2-
 - i. Residuos 50-56 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26,
 - ii. Residuos 56-62 de SEQ ID NOS: 27 o 28,
 - iii. Residuos 55-61 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;
 - c. HVR-L3-
 - ii. Residuos 89-97 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26,
 - iii. Residuos 55-61 de SEQ ID NOS: 27 o 28,
 - iv. Residuos 94-102 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;
 - d. HVR-H1-
 - i. Residuos 26-35 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35,
 - ii. Residuos 26-25 de SEQ ID NOS: 36 o 37,
 - iii. Residuos 26-35 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;
 - e. HVR-H2-
 - i. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35,
 - ii. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 36 o 37,
 - iii. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;
 - f. HVR-H3-
 - iv. Residuos 97-102 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35,
 - v. Residuos 97-111 de SEQ ID NOS: 36 o 37,
 - vi. Residuos 97-106 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;

2. Un anticuerpo anti-IgE/M1' o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que une específicamente un epítipo en el segmento M1 de IgE definido por los residuos 317 a 351 o SEQ ID NO:1 y el cual reduce específicamente las células B que expresan IgE, cuando una cantidad terapéuticamente efectiva es administrada in vivo a un mamífero, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada variable y una cadena ligera variable, en donde la cadena pesada variable además comprende un HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3, y la cadena variable ligera comprende además un HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3, y en donde dichos HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 son seleccionados de:

a. HVR-L1-

- iv. Residuos 24-34 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26,
- v. Residuos 24-40 de SEQ ID NOS: 27 o 28,
- vi. Residuos 24-39 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;

b. HVR-L2-

- iv. Residuos 50-56 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26,
- v. Residuos 56-62 de SEQ ID NOS: 27 o 28,
- vi. Residuos 55-61 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;

c. HVR-L3-

- v. Residuos 89-97 de SEQ ID NOS: 21, 22, 23, 24, 25 o 26,
- vi. Residuos 55-61 de SEQ ID NOS: 27 o 28,
- vii. Residuos 94-102 de SEQ ID NOS: 29, 30 o 31;

d. HVR-H1-

- iv. Residuos 26-35 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35,
- v. Residuos 26-25 de SEQ ID NOS: 36 o 37,
- vi. Residuos 26-35 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;

e. HVR-H2-

- vii. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35,
- viii. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 36 o 37,
- ix. Residuos 49-66 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;

f. HVR-H3-

- x. Residuos 97-102 de SEQ ID NOS: 33, 34 o 35,
- xi. Residuos 97-111 de SEQ ID NOS: 36 o 37,
- xii. Residuos 97-106 de SEQ ID NOS: 38, 39, 41 o 42;

3. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde:
 - a. El HVR-L1 comprende los residuos 24-39 de SEQ ID NO:31;
 - b. El HVR-L2 comprende los residuos 55-61 de SEQ ID NO:31;
 - c. El HVR-L3 comprende los residuos 94-102 de SEQ ID NO:31;
 - d. El HVR-H1 comprende los residuos 26-35 de SEQ ID NO:41;
 - e. El HVR-H2 comprende los residuos 49-66 de SEQ ID NO:41;
 - f. El HVR-H2 comprende los residuos 97-106 de SEQ ID NO:41;
4. Un anticuerpo anti-IgE/M1' o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que une específicamente un epítipo en el segmento M1 de IgE definido por los residuos 317 a 351 o SEQ ID NO:1 y el cual induce apoptosis en las células B que expresan IgE, en donde dicho anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NOS:21-31 y regiones variables de cadena pesada seleccionadas de SEQ ID NOS: 33-39, 41 y 42.
5. El anticuerpo de la reivindicación 4, en donde la región variable de cadena ligera es SEQ ID NO:31 y la región variable de cadena pesada es SEQ ID NO:41.
6. Un anticuerpo anti-IgE/M1' o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que une específicamente un epítipo en el segmento M1 de IgE definido por los residuos 317 a 351 o SEQ ID NO:1 y el cual reduce específicamente las células B que expresan IgE, cuando una cantidad terapéuticamente efectiva es administrada in vivo a un mamífero, en donde dicho anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NOS:21-31 y regiones variables de cadena pesada seleccionadas de SEQ ID NOS: 33-39, 41 y 42.
7. El anticuerpo de la reivindicación 6, en donde la región variable de cadena ligera es SEQ ID NO:31 y la región variable de cadena pesada es SEQ ID NO:41.
8. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 el cual puede unirse a IgE humana o IgE de mono Rhesus.
9. El anticuerpo de la reivindicación 8 que reduce la IgE sérica total.
10. El anticuerpo de la reivindicación 8 que reduce la IgE libre.

- 11.El anticuerpo de la reivindicación 9, en donde la IgE es específica al alérgeno.
- 12.El anticuerpo de la reivindicación 8 que es quimérico.
- 13.El anticuerpo de la reivindicación 8 que es humanizado.
- 14.El anticuerpo de la reivindicación 8 que es humano.