

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante			
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com	
Dirección:	patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
Número:		79782747-		
2	Dato de la Creación			
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
ANTICUERPO ANTI-CD37 DERIVADO DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL MURINO	000000		10014090	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación	RESPUESTA AL OFICIO No. 13655, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 047 DE FECHA 24 DE NOVIEMBRE DE 2015 (SEGUNDO EXAMEN DE FONDO) COP2009/100001		

4	Anexos
☒ Anexos	

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez
Liliana Galindo
Wilson J. Espíndola
Juan Carlos Suárez
José Alejandro Vela
Salvatore Marcenaro
Francisco J. Tenjo
Elsa B. González
Jorge A. Calderón

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana A. Campuzano
Viviana A. Salamanca
Daniel R. Durango
Andrés Felipe López

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 10-014.090

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “ANTICUERPOS ANTI-CD37
DERIVADOS DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL MURINO”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: COP2009/100001

RESPUESTA AL OFICIO No. 13655, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 047 DE FECHA 24 DE NOVIEMBRE DE 2015

(SEGUNDO 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por los siguientes motivos:

- la Reivindicación 9 está dirigida a un vector pero se define de forma muy general. La Examinadora sugiere definir el tipo de vector y la secuencia de ADN contenida en dicho vector, así como su SEQ ID NO correspondiente;
- la Reivindicación 10 reclama una célula pero está definida de forma muy general. La Examinadora sugiere definir el tipo de célula, la secuencia contenida en dicha célula y también indicar su SEQ ID NO correspondiente;
- la Reivindicación 11 hace referencia a un método para producir un anticuerpo pero dicho método no está definido por la secuencia lógica de las diferentes etapas. La Examinadora sugiere indicar cada una de las etapas para producir

un anticuerpo, las condiciones específicas, el tipo de célula y el anticuerpo que se produce por dicho método;

- la Reivindicación 12 no se encuentra debidamente sustentada en el Capítulo Descriptivo porque no hay evidencia de una composición farmacéutica. La Examinadora sugiere eliminarla.

b- i) En respuesta a las objeciones de la Examinadora respecto al vector que contiene la secuencia de ADN y la célula hospedera que porta dicho vector, me permito recordarle respetuosamente a la Examinadora que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado.

Ahora bien, me permito aclararle a la Examinadora que no es necesario la naturaleza de los vectores de expresión o células hospederas que comprenden dichos vectores, puesto que la única característica esencial de todos los anteriores elementos reclamados es la producción de los anticuerpos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 o los anticuerpos codificados por las secuencias de ADN de las Reivindicaciones 6 a 8. Así, el concepto inventivo desarrollado en la presente solicitud no solo comprende los anticuerpos de las Reivindicaciones 1 a 8, sino también los vectores y las células hospederas relacionadas con dichos anticuerpos, por lo que el inventor tendría derecho a cualquier vector y cualquier célula hospedera que lleve a la producción de los anticuerpos reclamados.

ii) De forma similar al punto anterior, la nueva Reivindicación 12 reclama una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo uno o más anticuerpos anti-CD37 según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5. En este sentido, me permito señalar que la Guía de la SIC establece que *“Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto”*¹ (énfasis fuera de texto). Por lo tanto, la patentabilidad de la composición reclamada recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los anticuerpos que se encuentran en esta, más no en la composición como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener, como en el caso de los vectores y células hospederas reclamadas. Por consiguiente, la reivindicación

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

reclama una composición farmacéutica (cualquier composición) que está caracterizada porque contiene los anticuerpos de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

De hecho, y tanto respecto a las composiciones como respecto a los métodos para la producción de los anticuerpos aquí reclamados, incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve drásticamente limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados, haciendo inoperante la protección vía patente para la presente invención. Por lo tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado, lo cual en este caso corresponde a los ingredientes y sus proporciones en la composición reclamada.

Finalmente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio radicado en respuesta al primer examen de fondo el 17 de septiembre de 2013 con número de radicado 10-014090-00013-0000 cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US7829084 (D3) y WO2007/041635 (D4).

La Examinadora argumenta que D3 es el arte previo más cercano, en tanto divulga un anticuerpo que se une a CD37 (Columnas 157 y 158, Figura 71) que comprende las secuencias SEQ ID NO: 310 y SEQ ID NO: 213, que además son idénticas a las secuencias SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 4 de la presente invención. Adicionalmente, D3 enseña secuencias de nucleótidos SEQ ID NO: 319 y SEQ ID NO: 321 que también son 100 idénticas a la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 1 de la presente invención (como se ve en la comparación). La anterioridad también divulga composiciones farmacéuticas (Columna 104, línea 35) y un método para producir dichos anticuerpos y vectores de expresión (Columna 103, líneas 6 a 21).

SEQ ID NO 1 / SEQ ID NO 321

Sequence ID: Id|Query_176973 Length: 1518 Number of Matches: 1

Range 1: 442 to 789 Graphics

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
643 bits(348)	0.0	348/348(100%)	0/348(0%)	Plus/Plus
Query 1	GCGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGAAAAGCCTGGCGCTTCAGTGAAGATT	60		
Sbjct 442	GCGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGAAAAGCCTGGCGCTTCAGTGAAGATT	501		
Query 61	TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCATTCACTGGCTACAATATGAACGGGTGAAGCAGAAT	120		
Sbjct 502	TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCATTCACTGGCTACAATATGAACGGGTGAAGCAGAAT	561		
Query 121	AATGGAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTGATCCTTATTATGGTGGTACTACCTAC	180		
Sbjct 562	AATGGAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTGATCCTTATTATGGTGGTACTACCTAC	621		
Query 181	AACCGGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAATCCTCCAGCACAGCCTAC	240		
Sbjct 622	AACCGGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAATCCTCCAGCACAGCCTAC	681		
Query 241	ATGCAGCTCAAGAGTCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATCGGTC	300		
Sbjct 682	ATGCAGCTCAAGAGTCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATCGGTC	741		
Query 301	GGCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCTTCT	348		
Sbjct 742	GGCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCTTCT	789		

SEQ ID NO 2/ SEQ ID NO 310

Download Graphics

unnamed protein product

Sequence ID: Id|Query_202901 Length: 118 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 116 Graphics

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
238 bits(607)	1e-86	Compositional matrix adjust.	116/116(100%)	116/116(100%)	0/116(0%)
Query 1	AVQLQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMAMVKQINKGKSLMTGHTIDPHYGGTTY	60			
Sbjct 1	AVQLQSGPELEKPGASVKISCKASGYSTFTGYNMAMVKQINKGKSLMTGHTIDPHYGGTTY	60			
Query 61	NRKFRGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYMGQGTSTVTSS	116			
Sbjct 61	NRKFRGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARSVGPMDYMGQGTSTVTSS	116			

SEQ ID NO 4 / SEQ ID NO 312

Download Graphics

unnamed protein product

Sequence ID: Id|Query_5935 Length: 154 Number of Matches: 1

Range 1: 21 to 127 Graphics

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
221 bits(562)	3e-79	Compositional matrix adjust.	107/107(100%)	107/107(100%)	0/107(0%)
Query 1	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSEIVYSYLAWYQKQKSPQLLVSAFATLAEGVPS	60			
Sbjct 21	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSEIVYSYLAWYQKQKSPQLLVSAFATLAEGVPS	80			
Query 61	RFSGSGSGTQFSLKISLQPEDSGSYFCQHHSDNPNTFGGGTELEIK	107			
Sbjct 81	RFSGSGSGTQFSLKISLQPEDSGSYFCQHHSDNPNTFGGGTELEIK	127			

La Examinadora señala que la diferencia entre la materia divulgada en D3 y la materia reclamada de la presente invención es que ésta comprende las regiones constantes de cadena ligera y pesada definidas por las SEQ ID NO: 26 y 24, respectivamente. Así las cosas, el efecto técnico logrado por dicha diferencia es que provee de anticuerpos con actividad apoptótica mejorada, por lo que el problema técnico que resuelve la presente invención se puede formular así: “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D3 para inducir una actividad apoptótica mejorada?”

Sin embargo, D4 divulga el uso de variantes Fc que muestran una función efectora mejorada. Particularmente enseña las sustituciones I332E, G236A y S239D (Párrafo [89]) para mejorar la apoptosis en diferentes células (Párrafo [163]). Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia incluiría las mutaciones enseñadas en D4 al anticuerpo anti-CD37 de D3, llegando así al objeto de la presente invención, por lo que se considera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito aclarar que la presente invención está dirigida a anticuerpos anti-CD37 quiméricos que se encuentran completamente descritos, no solamente por sus regiones variables de cadena ligera y pesada, sino también por sus regiones constantes de cadena liviana y pesada en las Reivindicaciones 1, 2 y 4 que corresponden a los anticuerpos nombrados en el Capítulo Descriptivo como A0, A2 y A4, respectivamente. Adicionalmente, se reclaman anticuerpos particularmente mutados (Reivindicaciones 3 y 5, corresponden a los anticuerpos nombrados en el Capítulo Descriptivo como A2 y A4), moléculas de ADN que codifican para dichos anticuerpos (Reivindicaciones 6 a 8), un vector de expresión (Reivindicación 9), una célula hospedera (Reivindicación 10), un método para su producción (Reivindicación 11) y una composición que comprende los anticuerpos (Reivindicación 12).

ii) Ahora bien, para demostrar el nivel inventivo de la presente invención me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC². Ésta señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, la Examinadora señala a D3 como el arte previo más cercano a la presente invención en tanto este documento divulga anticuerpos anti-CD36 murinos cuyas secuencias son ligeramente similares a las de la presente invención, como demostraré más adelante.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Tal y como lo mencioné anteriormente, la presente invención está dirigida a los anticuerpos A0, A2, A4 y variaciones de A2, A4.

Por su parte, es importante resaltar que D3 está particularmente dirigido a un anticuerpo monoclonal murino denominado G28.1. Es decir, el anticuerpo de D3 corresponde a un anticuerpo de ratón y por lo tanto no comprende secuencias de cadena ligera y pesada humanas. Como es bien sabido, un anticuerpo murino es aquel anticuerpo de ratón, por lo que no es útil para el empleo en seres humanos. De otra parte, un anticuerpo quimérico, como los de la

² Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, Sección 2.13.5, páginas 131-134

invención, es un anticuerpo que posee dominios variables de origen murino (de ratón) y regiones constantes de las cadenas pesada y ligera humanas³, como se ilustra a continuación:

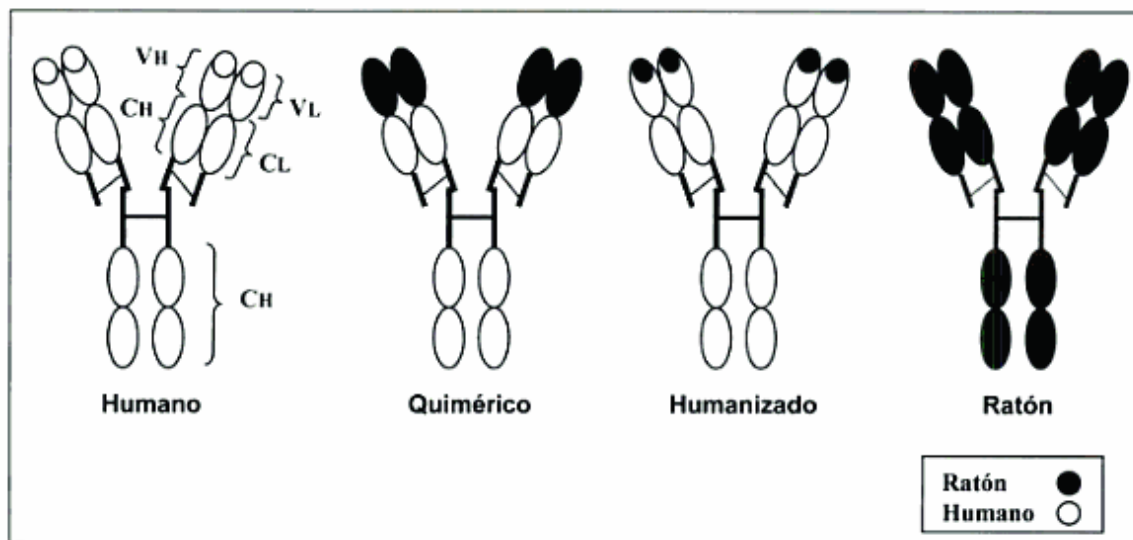


Figura 5: Esquema comparativo de AcMos humanos, quiméricos, humanizados y de ratón. En gris se muestran las secuencias de origen humano y en negro las de origen murino.

Como es evidente, los anticuerpos quiméricos de la presente invención contienen las regiones variables de cadena pesada y ligera provenientes de ratón (SEQ ID NO:2 y 4) y contienen regiones constantes de cadena pesada y ligera provenientes de humanos. Sin embargo, nada en D1 enseña de manera particular precisamente tales regiones constantes de cadena pesada y ligera que contienen cada anticuerpo A0, A2 y A4 reclamado en las Reivindicaciones 1, 2 y 4.

Así, la diferencia con D1 no es únicamente unas mutaciones en el dominio Fc, sino precisamente, tales regiones constantes de cadena pesada y ligera de cada anticuerpo A0, A2 y A4, las cuales no se encuentran enseñadas o divulgadas en D1.

Por otra parte, difiero del análisis secuencial realizado por la Examinadora en su examen de fondo ya que omite diferencias estructurales significativas que, según mi propio alineamiento de las secuencias objetadas, resumo a continuación:

- la secuencia SEQ ID NO: 1 de la presente invención no es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 321 de D1. Es importante aclarar que la SEQ ID NO: 1 sí se encuentra dentro de la SEQ ID NO: 321 del arte previo, particularmente desde el nucleótido 442 hasta el nucleótido 789, lo que corresponde a una identidad del 22%. En otras palabras, la SEQ ID NO: 1 es un fragmento de la SEQ ID NO: 321 de D3;

³ Álvarez-Vallina, Luis. “Anticuerpos Monoclonales: Realidades y Perspectivas”; Editorial COMPLUTENSE, 2004; ISBN: 9788474917598; Página 60.

- la secuencia SEQ ID NO: 2 está contenida dentro de la SEQ ID NO: 310 de D3. Particularmente, la SEQ ID NO: 2 de la presente invención (de 116 aminoácidos de longitud) corresponde a los aminoácidos 1 a 116 de la SEQ ID NO: 310 de D3. No obstante, la SEQ ID NO: 310 contiene dos aminoácidos adicionales, ácido aspártico y glutamina; y
- la SEQ ID NO: 4 de la presente invención no es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 312 de D3. De forma similar a las anteriores, la SEQ ID NO: 4 está contenida dentro de la SEQ ID NO: 312 de D3. Particularmente, la SEQ ID NO: 4 de la presente invención corresponde a los aminoácidos 19 a 128 de la SEQ ID NO: 312. Es decir, corresponde a un fragmento pero no es 100% idéntica.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Teniendo en cuenta las diferencias entre la presente invención y el arte previo expuestas en el punto anterior, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los efectos sorprendentes e inesperados de la presente invención. En particular llamo la atención de la Examinadora sobre los Ejemplos que muestran cómo los anticuerpos reclamados A0, A2 y A4 muestran un fuerte incremento en la ADCC. Específicamente, el Ejemplo 4 (y la Figura 4) muestran una unión similar a las células Ramos de algunas de las versiones humanizadas respecto al anticuerpo de partida, con constantes de disociación (K_d) que varían de 2,15 a 4,90 nM. Adicionalmente, y como lo mencioné en respuesta al primer examen de fondo, la Figura 6 muestra que los anticuerpos de tipo A tienen una mejor actividad apoptótica marcada, con respecto a otros anticuerpos evaluados; dicha actividad **apoptótica es superior al 70%**, incluso sin existir entrecruzamiento.

Por otra parte, en el Ejemplo 7 se demuestra cómo versiones con Fc modificada por ingeniería de A0 muestran una potencia y eficacia claramente mejoradas comparadas con el mAb A0 parental. Determinadas variantes de Fc muestran una mejora en la lisis máxima de hasta el 100% comparada con el mAb parental y una mejora en la CE_{50} de hasta 10 veces comparada con el mAb parental. En conclusión, y respecto al Ejemplo 7, la introducción de mutantes de Fc específicos incrementa de forma importante la actividad ADCC del mAb quimérico A0.

Adicionalmente, el Ejemplo 9 y la Figura 9 enseñan que el anticuerpo A0 es un potente inductor de la apoptosis, incluso sin entrecruzamiento. Más adelante, el Ejemplo 10 y la Figura 10 muestran que el anticuerpo A0 y las variantes Fc producidas por ingeniería (A2 y A4 en la Figura 10), muestran una actividad pro-apoptótica similar. Para terminar, el experimento 10 muestra que la ingeniería Fc del anticuerpo A0 no altera su actividad pro-apoptótica.

Por otra parte, me permito adjuntar el Anexo 1 que corresponde a un estudio adicional sobre el efecto del entrecruzamiento de los anticuerpos A2 y A4 en presencia y ausencia de una IgG. De este estudio se concluye que los anticuerpos A2 y A4 demuestran sorprendentemente una alta y potente actividad pro-apoptótica tanto en presencia como en ausencia de la inmunoglobulina G.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Con base en lo anteriormente mencionado respecto al arte previo, y como bien lo plantea la Examinadora en su Examen de Fondo, el problema técnico de la presente invención, puede formularse así: “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D3 para inducir una actividad apoptótica mejorada?”

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Evidentemente, el arte previo citado por el Examinador no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la presente invención sin ambigüedad alguna. Tal y como lo he mencionado a lo largo del presente memorial, aunque D3 en efecto enseña anticuerpos anti-CD77, éste no menciona las secuencias particulares de los anticuerpos reclamados, su naturaleza (quimérica) y mucho menos los resultados sorprendentes e inesperados como demostré anteriormente. Además, es importante resaltar que de la gran variedad de constructos producidos en D3, la gran mayoría, sino todos, muestran una mutación L11S. Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a desarrollar los anticuerpos particularmente reclamados porque:

- no existe enseñanza o sugerencia de remover el ácido aspártico y la glutamina de la secuencia G28-1VH de D3 para llegar a la SEQ ID NO: 2 de la presente invención;
- no existe enseñanza o sugerencia de completamente eliminar los aminoácidos 1 a 20, realizar una sustitución G128R y adicionalmente eliminar los aminoácidos 129 a 143 de la secuencia G28-1VL para llegar a la SEQ ID NO: 4 de la presente invención;
- las enseñanzas de D3 llevarían evidentemente a la persona medianamente versada en la materia a construir anticuerpos scFv-Ig murinos con la mutación L11S;
- las regiones constantes de D3 corresponden a dominios CH2 y CH3 de una variedad de inmunoglobulinas G (IgGs), particularmente IgG1 (como se

muestra en el Ejemplo 1) e IgGA (Ejemplo 13). Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a variar las regiones constantes, tal como otro tipo de inmunoglobulinas.

En este punto, me permito nuevamente resaltar que la Guía de la SIC establece que *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras.

En este sentido, D4 simplemente divulga variantes de Fc con propiedades de unión a receptor Fc mejoradas, así como los métodos para su producción, polipéptidos Fc que comprenden dichas variantes Fc, y métodos para el uso de dichas variantes Fc con propiedades de unión a receptor Fc mejoradas. Es más, D4 enseña los efectos generales de función de mutaciones de Fc en donde se incluyen las variantes Fc S239D/I332E, y está particularmente dirigido a anticuerpos anti-CD20/EpCAM/EGFR/CD30. Es decir, los anticuerpos de D4 están dirigidos hacia objetivos completamente diferentes. Es más, en el párrafo [125] se presentan una gran variedad de antígenos para los cuales las variantes Fc son útiles. Sin embargo, es de suma importancia señalar que entre dicha lista no se considera el antígeno CD-37.

Con base en lo anterior, no hay enseñanza en D4 que de forma evidente guiaría a la persona medianamente versada en la materia a concluir que al realizar las modificaciones mencionadas anteriormente (S239D/I332E) sobre los anticuerpos murinos G28-1 de D3 tendrían la misma actividad. Es decir, partiendo del hecho que las variantes de D4 están dirigidas a objetivos completamente diferentes, la persona medianamente versada en la materia no tendría expectativa alguna sobre cómo unas sustituciones arbitrarias sobre un anticuerpo funcional y estructuralmente diferente, resultaría en los anticuerpos quiméricos de la presente invención.

En este sentido, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la biotecnología tienen nivel inventivo cuando la composición reclamado tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto sorprendente.⁴ Por tales razones, es claro que en el presente caso, no sólo las características estructurales de las composiciones reclamados

⁴ Manual Andino de Patentes, ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1. Páginas 82.

es inesperada, sino también que los efectos técnicos logrado por las mismas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

Así, resulta notable que en el momento de la realización del Examen de fondo, la Examinadora no se rigió por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que este debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los anticuerpos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen.

De aceptar el estándar de nivel inventivo de la Examinadora, donde supuestamente el desarrollo de los anticuerpos aquí reclamados es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna⁵. Evidentemente, la Examinadora simplemente buscó algunas palabras clave en D4 relacionados con las mutaciones de la presente invención de la Reivindicación 1, sin explicar de manera coherente, motivada y detallada los argumentos en contra del nivel inventivo.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, ni la actividad de los anticuerpos de la invención ni su estructura habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D3 y D4. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los anticuerpos aquí reclamados, ni mucho menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente.

⁵ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su segundo examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Anexo 1: Resultados obtenidos de un ensayo en donde se determinó la actividad pro-apoptica de los anticuerpos A2 y A4 en ausencia y presencia de anticuerpos IgG entrecruzados.

Figure: Apoptosis with / without IgG cross-linking for antibodies A2 and A4

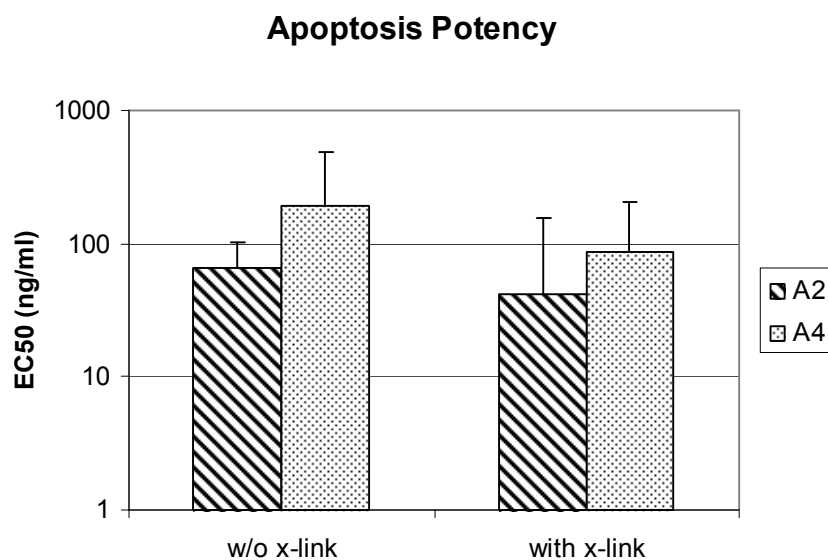
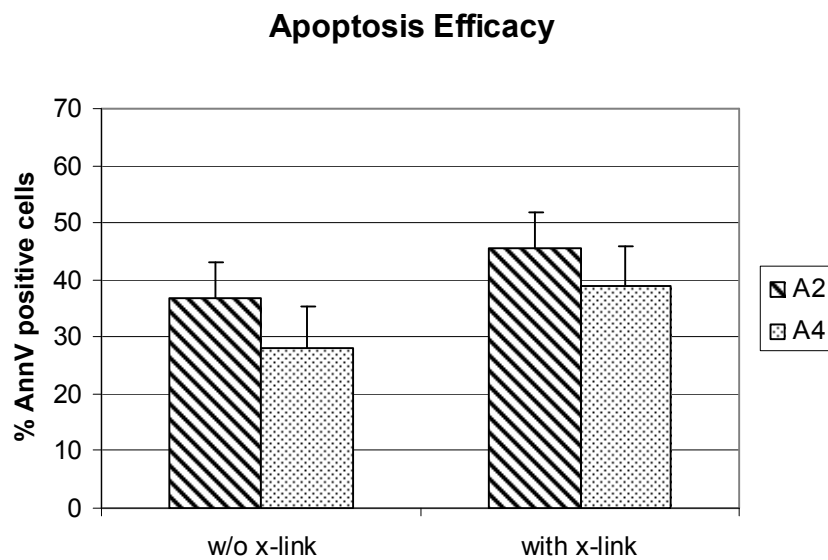


Figure description: Pro-apoptotic activity of Fc-engineered antibodies A2 and A4 in the absence or presence of IgG cross-linking antibodies

To assess the pro-apoptotic activity of A2 and A4, Ramos cells were incubated with serial dilutions of the antibody for 18 to 24 h at 37°C, the tested antibody concentrations were in the range from 0.3 ng/ml to 30 µg/ml. The percentage of apoptotic cells was determined for each antibody concentration by FACS analysis using Annexin V binding as a marker for apoptosis. Additional experiments were performed using an anti-human IgG antibody to cross-link A2 and A4 on the surface of the target cells. For each experimental condition three independent experiments were performed. The potency and efficacy of the antibody effect was calculated using the GraphPad Prism5 software program by applying a non-linear regression curve-fit. Potency was displayed as EC₅₀ (effective antibody concentration needed to achieve a 50% effect), efficacy was calculated by using the top best fit values (maximum effect at high antibody concentrations). The assay background was determined using the bottom best fit values.

A2 and A4 were potent inducer of apoptosis even in the absence of an IgG cross-linking antibody. Mean EC₅₀ values ranged were 66 ng/ml for A2 and 189 ng/ml for A4 (lower graph, w/o x-link). The mean maximum percentage of AnnexinV positive cells at high antibody concentrations was already 37% for A2 and 28% for A4 even in the absence of IgG cross-linking (upper graph, w/o x-link), the background AnnexinV binding was in the range from 8% to 12% in these assays.

Cross-linking of A2 and A4 with an anti-human IgG antibody did only slightly alter the potency for apoptosis induction (mean EC₅₀ = 41 ng/ml for A2 and 87 ng/ml for A4) (lower graph, with x-link), indicating that both antibodies A2 and A4 have similar potency of apoptosis induction, e.g. the half-maximal effect is achieved at similar antibody concentrations for both antibodies. Both A2 and A4 showed a slightly higher maximum level of apoptosis induction at high antibody concentrations (46% for A2 and 39% for A4, upper graph, with x-link), the background AnnexinV binding was in the range from 7% to 16% in these assays.

In conclusion antibody A2 and A4 surprisingly display high and potent pro-apoptotic activity both in the presence and absence of an IgG cross-linking antibody.