



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 10-110.046

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTICUERPOS MONOCLONALES AISLADOS O PORCIONES DE UNIÓN A ANTÍGENOS, QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A LA INTEGRINA $\alpha 5\beta 1$, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE LOS MISMOS"

Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y PFIZER INC.

Nuestra Ref: P2010/000112

Medellín
María Clara Múnera

RESPUESTA AL OFICIO No. 23667, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 451
DE FECHA 26 DE DICIEMBRE DE 2012
(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, y haciendo uso de la suspensión de términos provista en la Resolución 79218 del 20 de diciembre de 2012, mediante la cual se suspendieron los términos en 2 días, el 24 y 31 de diciembre de 2012, y haciendo uso de la suspensión de términos provista en la Resolución 5540 del 23 de febrero de 2013, mediante la cual se suspendieron los términos en 2 días, el 26 y 27 de marzo de 2013, 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 radicado el 06 de Febrero de 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 1-10, 12, 13 y 18;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 1 y 2, las cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 3 y 7, respectivamente;

2

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- se introduce la nueva Reivindicación 3, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 8, 10 y 1;
- se reenumeraron las antiguas Reivindicaciones 11 y 14-17, como nuevas Reivindicaciones 4-8, respectivamente.

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, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- i) El Examinador argumenta que la Reivindicación 1 utiliza en el preámbulo la expresión “(...) que presenta al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc (...)”, la cual al parecer es una característica esencial. El Examinador sugiere complementar esta expresión con el objeto de la Reivindicación 11 e incluirla en la parte caracterizante de la Reivindicación 1.

ii) Adicionalmente, el Examinador sostiene que las Reivindicaciones 1 a 3 utilizan las expresiones “(...) exhibe una mayor toxicidad celular dependiente de anticuerpo (...)”, “en donde la ADCC es de al menos dos veces en comparación con el anticuerpo sin al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc”, “en donde dicho anticuerpo se une a la integrina humana $\alpha 5 \beta 1$ con una K_D de (...)”, lo cual corresponde con resultados a alcanzar y no definen a la proteína de unión.

iii) Además, el Examinador señala que las Reivindicaciones 4-6 y 12 utilizan las expresiones “que es al menos 955 idéntica a la secuencia aminoácida divulgada en la SEQ ID NO (...)”, “donde dicha región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos (...)”, “donde dicha región variable de cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos (...)”, “en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de cadena liviana, tal como se establece en (...)”, lo cual no permite determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

El Examinador también argumenta que la Reivindicación 9 carece de concisión porque utiliza la expresión “(...) en donde la, al menos una mutación de aminoácidos en la región Fc, ocurre en la posición 247, 338 o 340 en la secuencia (...)”, lo cual no permite determinar la extensión del objeto.

iv) De otra parte, el Examinador señala que la Reivindicación 14 hace referencia a una composición farmacéutica, la cual debe caracterizarse por sus componentes y proporciones dentro de la misma.

v) El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 15 y 16 utilizan las expresiones “una molécula aislada de ácido nucleico” y “un vector de expresión”, lo cual no es claro. Además, el Examinador señala que la Reivindicación 17 carece de concisión porque hace referencia a la expresión “una célula hospedera”, lo cual no permite determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

vi) Finalmente, el Examinador sostiene que la Reivindicación 18 reclama un método para preparar un anticuerpo anti- $\alpha 5\beta 1$ que comprende expresar el anticuerpo en la célula hospedera.

b- i) En primer lugar, respetuosamente llamo nuevamente la atención del Examinador sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, orientados por las amables recomendaciones del Examinador, la nueva Reivindicación 1 reclama específicamente un anticuerpo monoclonal aislado que se une a la integrina $\alpha 5\beta 1$ que comprende:

- a) una región variable de cadena pesada CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1;
- b) una región variable de cadena pesada CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2;
- c) una región variable de cadena pesada CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3;
- d) una región variable de cadena ligera CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 4;
- e) una región variable de cadena ligera CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 5; y
- f) una región variable de cadena ligera CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 6.

De esta manera, el anticuerpo se define inequívocamente por las secuencias de aminoácidos de las CDRs que lo conforman. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto incluye las características estructurales esenciales de la materia reclamada, lo cual permite diferenciarlas del estado del arte, ya que su alcance es claro y conciso.

Adicionalmente, las antiguas Reivindicaciones 1-10, 12, 13 y 18 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) Ahora bien, con respecto a la nuevas Reivindicaciones 3 y 4 (Dependientes de la nueva Reivindicación 1), en donde se reclama específicamente una mutación que se selecciona del grupo que consta de serina 247 al ácido aspártico (S247D), alanina 338 a leucina (A338L), e isoleucina 340 al ácido glutámico (I340E), y en donde además dicho anticuerpo exhibe una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) que un anticuerpo idéntico en donde al menos un aminoácido no está mutado, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que indica que los parámetros y los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones siempre y cuando las características técnicas de la invención hayan sido previamente definidas.¹ En el mismo sentido, la Superintendencia de Industria y Comercio, en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad señala respecto a los resultados a alcanzar señala que *“el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”*.²

De esta manera, aplicando las directrices del MAP y del Instructivo de la SIC, es evidente que reivindicaciones dependientes que describan características funcionales de la invención adicionales a las estructurales, son aceptables en el presente caso en tanto que la Reivindicación 1 especifica inequívocamente las características estructurales esenciales, novedosas e inventivas del anticuerpo de la presente invención (secuencias específicas), pues éstas indudablemente complementan la definición de la invención.

iii) Con respecto a la amplitud de las composiciones farmacéuticas aquí reclamadas (nueva Reivindicación 5 –antigua Reivindicación 14), me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que la patentabilidad de dichas

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Secciones 4.6.6 y 4.6.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.8. Página 41. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-106.pdf)

composiciones recae precisamente en la novedad y nivel inventivo del anticuerpo de la Reivindicación 1, más no en la formulación como tal e ingredientes específicos que puedan contener. Es decir, en tanto que los anticuerpos de la presente invención sean novedosos e inventivos, es derecho del solicitante reclamar protección en las reivindicaciones sobre cualquier composición que los contenga, sin limitación alguna a excipientes, porcentajes o condiciones.

En este punto vale la pena recordar nuevamente que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades (variadas composiciones), es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente en que el alcance de las composiciones farmacéuticas reclamadas son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, ya que su única característica esencial es contener el anticuerpo de la presente invención.

De manera similar, con respecto a las moléculas de ácido nucleico, vectores y células hospederas reclamadas en las nuevas Reivindicaciones 6-8 (antiguas Reivindicaciones 15-17), me permito llamar la atención sobre el hecho que la patentabilidad estos recae también precisamente sobre la novedad y nivel inventivo del anticuerpo de la Reivindicación 1. Reclamar en reivindicaciones dependientes vectores, moléculas aisladas de ácido nucleico y células hospederas que contienen el anticuerpo novedoso e inventivo de la invención, no resta claridad al Capítulo Reivindicatorio, pues hacen referencia a modalidades que hacen parte del concepto inventivo desarrollado en la presente solicitud, abarcando cualquier forma del anticuerpo de la presente invención o cualquier modalidad que lo contenga. La solicitud del Examinador de incluir el tipo de célula, la secuencia del vector o la secuencia de polinucleótidos, restringiría el derecho del inventor de reclamar protección sobre cualquier modalidad que contenga el concepto inventivo desarrollado, como es el caso de los vectores, células hospederas o las secuencias que codifican el anticuerpo reclamado. De nuevo, 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 exista arte previo, como ocurre en el presente caso.

6

iv) Así las cosas, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por el Examinador, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y el Instructivo de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador señala que las patentes WO2007134876 (D1) y WO2004089988 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador señala que D1 divulga anticuerpos humanos aislados que se unen a la integrina con una KD de 0.9 nM. D1 también divulga una composición que comprende el anticuerpo, un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o liviana del anticuerpo, un vector que comprende la molécula de ácido nucleico, una célula hospedera que comprende el vector y un método para la producción del anticuerpo que comprende cultivar la célula hospedera.

El Examinador argumenta que la diferencia entre la presente solicitud y D1 es que el anticuerpo aquí reclamado comprende secuencias específicas para los 6 CDRs y que presenta al menos una mutación en la región Fc.

El Examinador sostiene que dichas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al anticuerpo reclamado en esta solicitud porque no presenta una mayor afinidad por la integrina $\alpha 5\beta 1$, ni una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

A su vez, el Examinador señala que D2 divulga que para el tratamiento de un tumor, el agente de unión a la integrina $\alpha 5\beta 1$ debe ser un anticuerpo Ig1, el cual exhibe actividad ADCC.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, habría obtenido líneas celulares alternativas para preparar anticuerpos con la misma actividad, introduciendo mutaciones en la región Fc, la cual es responsable de la activación del sistema de complemento o unión a los receptores Fc celulares, para mejorar la actividad ADCC del anticuerpo, derivando de manera obvia los anticuerpos de la presente invención.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente y de manera respetuosa la atención del Examinador sobre las drásticas modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio

Modificado adjunto, en particular sobre la nueva Reivindicación 1, la cual reclama específicamente un anticuerpo monoclonal aislado que se une a la integrina $\alpha 5\beta 1$ que comprende:

- a) una región variable de cadena pesada CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1;
- b) una región variable de cadena pesada CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2;
- c) una región variable de cadena pesada CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3;
- d) una región variable de cadena ligera CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 4;
- e) una región variable de cadena ligera CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 5; y
- f) una región variable de cadena ligera CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 6.

ii) Ahora bien, D1 divulga simplemente y de manera general, polipéptidos recombinantes humanos o humanizados los cuales se unen a la integrina $\alpha 5\beta 1$ con una alta afinidad y con función de bloqueo. D2 divulga métodos para reducir la granulación perjudicial, lo cual involucra aplicar un inhibidor de granulación sobre el tejido lesionado o enfermo.

Así las cosas, D1 y D2 no enseñan o sugieren específica e inequívocamente una actividad anti-metastática efectiva. De hecho, dichos documentos enseñan anticuerpos relacionados con propiedades anti-angiogénicas, efectivos en la mejora de la cicatrización y recuperación de heridas. Es decir, los anticuerpos divulgados en D1 presentan una actividad anti-angiogénica, a diferencia de los anticuerpos de la presente invención, los cuales presentan actividad anti-metastática como inhibidores del crecimiento de células tumorales que expresan integrina $\alpha 5\beta 1$.

Evidentemente, D1 y D2 no proporcionan enseñanza o sugerencia alguna que guíen a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar y producir los anticuerpos de la presente invención con las características estructurales particulares aquí reclamadas. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 habría estado motivada a producir anticuerpos estructuralmente diferentes a los de la presente invención y necesariamente con una actividad biológica complemente diferente a la aquí reclamada. Particularmente, la persona medianamente versada en la materia, habría estado motivada a creer que el anticuerpo 22B5 o la forma mutante 22B5/DEL aquí reclamados tendrían únicamente actividad anti-angiogénica.

De lo anterior es pertinente preguntarse ¿por qué una persona medianamente versada en la materia con el objetivo de producir anticuerpos anti-metastáticos, seguiría las enseñanzas de un documento que divulga anticuerpos con actividad biológica diferente? Es decir, ¿cómo una persona medianamente versada en la materia estaría inequívocamente motivada a partir de D1 y D2 para sintetizar anticuerpos con actividad anti-metastática como inhibidores del crecimiento de células tumorales que expresan integrina $\alpha 5\beta 1$?

A la luz de lo anterior, es evidente que la persona medianamente versada en la materia habría tenido que ir en contra de las enseñanzas de D1 y D2 para desarrollar y producir anticuerpos estructuralmente diferente y con actividad biológica diferente a la aquí reclamada, por tanto los anticuerpos de la presente invención son inventivos frente a D1 y D2.

En este punto me permito señalar respetuosamente que el Examinador debe tener precaución de caer en el análisis erróneo de que el hecho que otros inventores hayan producido anticuerpos que se unen a integrina $\alpha 5\beta 1$, haría obvios todos los anticuerpos que se unan a integrina $\alpha 5\beta 1$. Este análisis retrospectivo, simplemente partiendo de una aparente actividad bioquímica similar, es equivocado a todas luces, pues parte de la premisa errónea que la producción de un anticuerpo para su uso en terapia, siempre y cuando el objetivo terapéutico se conoce, hace parte del conocimiento de cualquier persona medianamente versada en la materia y por lo tanto es un trabajo fácil y obvio. Por el contrario, a pesar que los métodos de preparación de anticuerpos sean conocidos en el estado de la técnica, no hay garantía de que un anticuerpo eficaz pueda ser producido, y mucho menos que dicho anticuerpo resulte seguro y útil en los seres humanos. De asumir por completo esta afirmación, entonces ningún anticuerpo terapéutico disponible para el tratamiento de enfermedades relacionadas con desórdenes proliferativos sería patentable. Aplicando este estándar, a manera de ejemplo, sólo hubiera sido patentable el primer fármaco útil como analgésico-inhibidor de la COX-1, porque sencillamente cualquier molécula con actividad analgésica, que inhibiera la COX-1, desarrollada posteriormente hubiera tenido la misma actividad biológica y por tanto no hubiera sido patentable.

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado enseñanza o sugerencia alguna en D1 y D2 sobre cómo derivar específica e inequívocamente y sin esfuerzo intelectual los anticuerpos aquí reclamados, mucho menos con las características estructurales aquí reclamadas y sus propiedades biológicas descritas.

iii) Adicionalmente, con el ánimo de brindar mayor evidencia sobre el nivel inventivo de la presente invención, me permito llamar la atención sobre el Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo, en el cual se evaluó la afinidad de unión y cinética de unión del anticuerpo humano anti- $\alpha 5\beta 1$ 22B5 con las mutaciones IgG1 DLE (22B5/DLE) mediante análisis Biacore, así como la especificidad de unión mediante citometría de flujo (FACS), como se muestra a continuación en la Tabla 1 y en las Figuras 3 y 4:

Tabla 1: Resumen de Datos de Unión y Cinéticos Obtenidos a Partir de Estudios BIAcore

Afinidad de 22B5/DLE para $\alpha 5\beta 1$ (Biacore)	
K_D (CaCl ₂)	2.7 nM
K_D (MgCl ₂)	4.1 nM
Tasa de encendido (k_{on}) (CaCl ₂)	$4.5 \times 10^{-5} M^{-1}s^{-1}$
Tasa de encendido (k_{on}) (MgCl ₂)	$3.4 \times 10^{-5} M^{-1}s^{-1}$
Tasa de apagado (k_{off}) (CaCl ₂)	$1.2 \times 10^{-3} s^{-1}$
Tasa de apagado (k_{off}) (MgCF)	$1.4 \times 10^{-3} s^{-1}$
Afinidad de 22B5/DLE para $\alpha 5\beta 1$ (K_D , Biacore)	0.05 pM

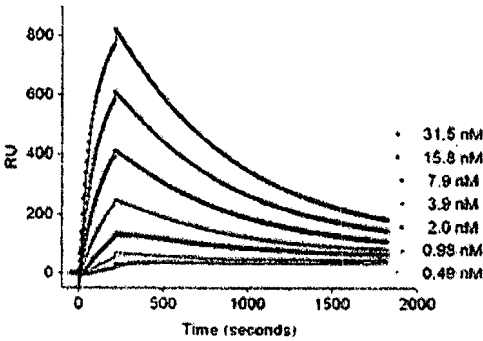


Figure 3

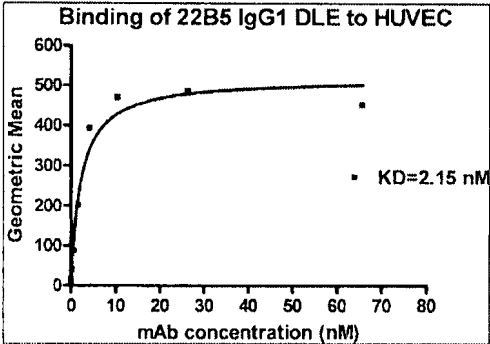


Figure 4

Como se desprende de lo anterior, 22B5/DLE se fija reversiblemente a $\alpha 5\beta 1$. Además, la constante de unión (K_d) para el dominio extracelular $\alpha 5\beta 1$ recombinante humano estuvo en el

rango entre 2.7 y 4.1 nM. A su vez, los parámetros de unión cinética estuvieron en el rango entre 3.4×10^{-5} y $4.5 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ para la tasa de encendido y entre 1.2×10^{-3} y $1.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ para la tasa de apagado (ver Figura 3 y Tabla 1). Adicionalmente, 22B5/DLE se fijó a $\alpha 5\beta 1$ endógeno con K_D de 2.15 nM (n=4) en HUVEC (ver Figura 4).

En adición a lo anterior, me permito llamar la atención sobre el Ejemplo 4 (Tabla 2 y Figura 5), en el cual la capacidad de 22B5/DLE, el cual contiene las mutaciones triples IgG1, para mejorar la unión a FcγRs se evaluó en un experimento de unión Biacore. Las afinidades de unión FcγR de 22B5/DLE se compararon con la afinidad de unión de IgG1 tipo silvestre. Las tres clases de FcγRs probados fueron: 1) el receptor FcγRI de alta afinidad; 2) las dos variantes polimórficas del receptor de baja afinidad FcγRIIa/131H y FcγRIIa/131R; y 3) las dos variantes polimórficas del receptor de afinidad medio, FcγRIIIa/158F y FcγRIIIa /158V, como se muestra a continuación:

Tabla 2: Unión Biacore aFcγRs (Kd, Veces del mejoramiento sobre IgG1 tipo silvestre)

FcγR	KD (veces del mejoramiento sobre IgG1 tipo silvestre)
FcγRI humano	5.8 nM (6 X)
FcγRIIa/131H humano	1000 nM(1.6X)
FcγRIIa/131R humano	650 nM (2.3 X)
FcγRIII/158F humano	27nM(122 X)
FcγRIII/158V humano	9.4 nM (70 X)
FcγRI murino	96 nM(14X)
FcγRIII murino	1700 nM (5 X)
FcγRIV murino	9.1 nM (260 X)

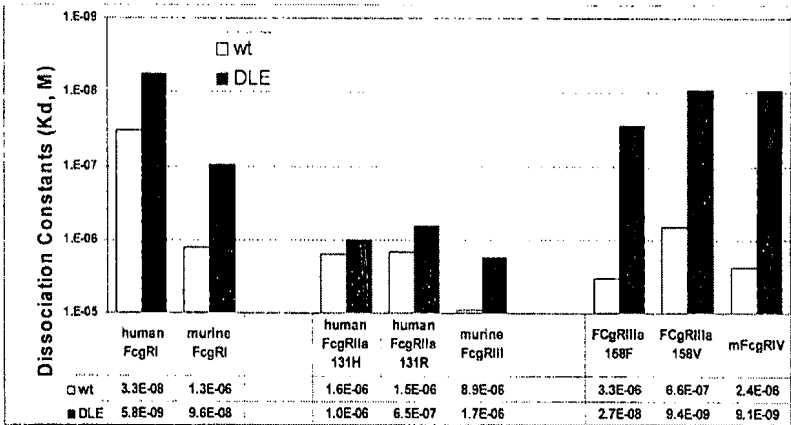
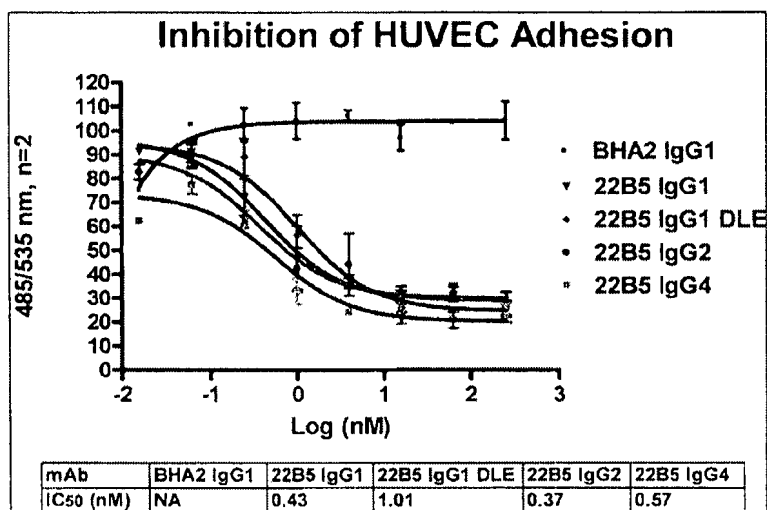


Figure 5

De esta manera, los resultados (mostrados en la Figura 5 y resumidos en la Tabla 2) muestran un aumento aproximado de **6 veces** para el receptor de alta afinidad FcγRI. Además se observa un aumento de **122 y 70 veces** para unión al receptor de afinidad medio FcγRIII/158F y 158V, respectivamente. La comparación de afinidad de unión de 22B5/DLE y IgG1 tipo silvestre también se evaluó contra los receptores Fcγ. El mayor aumento en unión fue con el mFcγRIV, seguido por mFcγRI, y mFcγRIII (ver Figura 5). Así las cosas, esta actividad específica no fue sugerida ni mucho menos puede ser predicha a partir de las enseñanzas de D1 o D2, además, la afinidad mejorada por los receptores Fcγ, lo cual lleva necesariamente a una actividad mejorada ADCC, responsable de la actividad anti-metastática superior evidenciada en el modelo de tumor.

De otra parte, también llamo la atención sobre el Ejemplo 7, en el cual se evidencia que el efecto anti-tumoral de 22B5 no es exclusivamente mediado por ADCC. Es decir, 22B5-IgG2 inhibió el crecimiento/invasión tumoral aún cuando IgG2 humano no es conocido por mediar las funciones efectoras, incluyendo citotoxicidad celular, y aún los efectos anti-tumorales mediados por el anticuerpo. Además, los datos demostraron que el crecimiento tumoral permaneció suprimido después de detener la administración de 22B5-IgG1-DLE. Estos datos muestran que bloquear la unión de α5β1 FN proporciona un efecto anti-tumoral (22B5-IgG2) el cual además es aumentado por ADCC (22B5-IgG1/DLE).

Finalmente, llamo la atención sobre el Ejemplo 5 (Figura 6), en el cual se probó la capacidad de 22B5/DLE para interrumpir adhesión celular mediada por integrina α5β1, así:



Como se puede observar en la Figura 6, mAbs de la integrina α5β1 bloqueador de función, selectivamente inhibió la adhesión HUVEC a fibronectina, pero no a colágeno (control negativo). Además, el IC₅₀ para 22B5/DLE y su variantes de subclase (IgG1 tipo silvestre, IgG1 DLE, IgG2, y IgG4) fueron similares en este ensayo de una hora. Estos datos demuestran que la unión del

anticuerpo con $\alpha 5$ y/o $\alpha 5\beta 1$ inhibe la unión de la integrina con fibronectina. Estos datos además indican que el anticuerpo fija $\alpha 5\beta 1$ cuando se expresa sobre la superficie de las células. Es decir, el epítipo reconocido por el anticuerpo está disponible cuando las cadenas $\alpha 5$ y $\beta 1$ son asociadas y el epítipo está disponible para unión cuando la integrina es expresada sobre la superficie celular. En resumen, los anticuerpos de la presente invención tiene una IC50 de 1 nM o incluso menos, a diferencia de los anticuerpos divulgados en D1, los cuales presentan un IC50 entre 2- nM. Por tanto, los anticuerpos aquí reclamados presentan **efectos sorprendentes e inesperados** en comparación con los divulgados en el arte previo, lo cual no fue sugerido ni motivado por los documentos citados por el Examinador.

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³, lo que resulta completamente comparable a invenciones en el área biológica, en tanto que ambos sectores corresponden a tecnologías impredecibles. En el presente caso, no solo la estructura particular del anticuerpo aquí reclamado es inesperado, sino también sus efectos biológicos y clínicos sorprendentes e inesperados, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo de la presente invención.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador, no habría encontrado enseñanzas o sugerencia alguna que lo llevara a producir los anticuerpos aquí reclamados, con las características estructurales aquí reclamadas y mucho menos con la expectativa de éxito de presentar los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente y en la Sección Experimental del Capítulo Descriptivo. De hecho, siguiendo las enseñanzas de D1-D2, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado motivación para desarrollar y producir anticuerpos con características estructurales y efectos biológicos completamente diferentes a los de la presente invención.

4. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos, México y Suráfrica.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

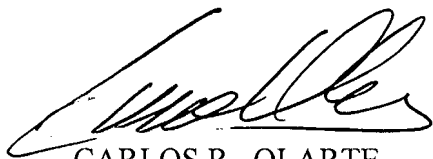
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, 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.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer 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

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.



CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo monoclonal aislado capaz de unirse a la integrina $\alpha 5\beta 1$ que comprende:
 - a) una región variable de cadena pesada CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 1;
 - b) una región variable de cadena pesada CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 2;
 - c) una región variable de cadena pesada CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 3;
 - d) una región variable de cadena ligera CDR1 que comprende la SEQ ID NO: 4;
 - e) una región variable de cadena ligera CDR2 que comprende la SEQ ID NO: 5; y
 - f) una región variable de cadena ligera CDR3 que comprende la SEQ ID NO: 6.
2. El anticuerpo de la Reivindicación 1, que comprende:
 - a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos tal como se establece en SEQ ID NO: 7 y
 - b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos tal como se establece en SEQ ID NO: 8.
3. El anticuerpo de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo IgG₁ humano de longitud completa, y en donde al menos un aminoácido en la región Fc de dicho anticuerpo está mutado, en donde al menos una mutación se selecciona del grupo que consta de serina 247 al ácido aspártico (S247D), alanina 338 a leucina (A338L), e isoleucina 340 al ácido glutámico (I340E), y en donde además dicho anticuerpo exhibe una mayor citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) que un anticuerpo idéntico en donde al menos un aminoácido no está mutado.
4. El anticuerpo de la Reivindicación 3, en donde el anticuerpo comprende las mutaciones S247D, A338L, e I340E.
5. Una composición que comprende el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una molécula aislada de ácido nucleico que codifica la cadena pesada y ligera de de los anticuerpos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4.
7. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la Reivindicación 6.
8. Una célula hospedera que comprende el vector de expresión de la Reivindicación 7.
