



No. 10-152119- -00006-0000

Fecha: 2013-05-16 16:21:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

As. 115.135

Señor

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

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **10 152119-** solicitud de patente de invención a favor de **NOVIMMUNE SA** Título **ANTICUERPOS ANTI-IL-17A/IL-17F DE REACTIVIDAD CRUZADA**

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 154 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 15 de Enero de 2013.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 35 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción. Adjunto el recibo correspondiente a las reivindicaciones adicionales.

Atendiendo a la sugerencia del señor Examinador referente al título, solicitamos el cambio del mismo en lo que respecta a la eliminación de la expresión "métodos de uso", superando así la objeción emitida por su Despacho.

En referencia a la objeción del señor Examinador sobre las reivindicaciones que corresponden con excepciones a la patentabilidad, nos permitimos informar que las reivindicaciones 27 a 32 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio.

Claridad

Como primera medida, nos permitimos informar al señor Examinador que la nueva reivindicación 1 ha sido modificada de tal manera que se aclara que revela un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno o variante del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende

(a) una región V_H CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, 60, 69 o 85;

(b) una región V_H CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58, 61, 70, 86, 93 o 94;

(c) una región V_H CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59, 62, 71, 87, o 95;

(d) una región V_L CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96, 104, o 110;

(e) una región V_L CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97, 102 o 105; y

(f) una región V_L CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98, 99, 106, o 111,

en donde dicho anticuerpo, fragmento funcional o variante se une a IL- 17F e IL- 17A, y

en donde dicha variante comprende CDRs de cadena pesada y ligera que tienen por lo menos 92% de identidad de secuencia con respecto a los CDRs de dicho anticuerpo.

De esta manera, el señor Examinador puede notar que el nuevo pliego reivindicatorio revela de manera clara y concisa los anticuerpos objeto de la invención, al caracterizarlos por los dominios variables de sus cadenas. Por tanto, la totalidad del pliego reivindicatorio debe considerarse igualmente claro al tener en cuenta que las demás reivindicaciones dependen del anticuerpo revelado por la nueva reivindicación 1.

Ahora bien, a pesar de que las anteriores reivindicaciones 1 a 6 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio, las anteriores reivindicaciones 13 y 22 continúan haciendo parte del

presente pliego toda vez que las mismas no se encuentran caracterizadas por un resultado a alcanzar, sino que al haberse definido correctamente la estructura del anticuerpo (6 CDRs), dichas reivindicaciones se encuentran haciendo énfasis en la afinidad que confiere tal arreglo estructural al anticuerpo, lo cual es completamente válido de acuerdo con el Instructivo de Patentabilidad:

5.2.1.2.5 Anticuerpos monoclonales

- *Un anticuerpo monoclonal debe estar caracterizado a partir de su **función** y estructura. Adicionalmente, puede estar definido especificando el hibridoma el cual lo produce.*
- *La estructura del anticuerpo debe indicar la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada ó las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera*

Ej.: *Molécula de anticuerpo que se une a XXXX comprendiendo una región variable de cadena pesada con SEQ ID N° XXX y una región variable de cadena ligera con SEQ ID N° YYY. (énfasis fuera de texto)*

En cuanto a la excesiva complejidad que invoca el señor Examinador, consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio es completamente claro y conciso, y que el mismo se encuentra completamente sustentado en la descripción.

Por tanto, consideramos que el alcance de las nuevas reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la totalidad de las enseñanzas de la descripción y más aun teniendo en cuenta que los ejemplos son plenamente ilustrativos de la invención pero de ninguna manera se deben considerar como limitativos de la materia reivindicada, por lo cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Descripción

Nos permitimos presentar la corrección de algunos errores tipográficos contenidos en la página 7 de la descripción (correspondiente a las pagina 5 y 6 de la publicación PCT), en donde, particularmente en las notas correspondientes al pie de las tablas allí consignadas, se incluyó erróneamente una referencia al anticuerpo 29E8, en lugar del anticuerpo 29D8.

En este sentido, su Despacho puede notar que la única referencia al anticuerpo 29E8 correspondía a las notas al pie de dichas tablas, y por tanto, tal situación corresponde a un error de digitación.

Ahora bien, la tabla de la página 7 que se refiere a “Capacidad de neutralización (nM), según medición utilizando el ensayo celular MEF” ha sido corregida con el fin de especificar lo siguiente,

	Todos* los anticuerpos huIL-17A/F	Todos* los anticuerpos huIL-17A/F, excepto 30D12	15E6	15E6FK
Homodímero de IL-17A	<u>40</u>	<u>40</u>	1.6	0.2
Homodímero de IL-17F	120	1.9	1.7	1.2
Heterodímero de IL-17A/IL-17F	31	11	1.1	0.2

En este sentido, se corrigió el valor subrayado (cambio de 13 nM a 40 nM), partiendo de la información contenida en las tablas de las páginas 6 y 83 de la publicación PCT. Al respecto, como es bien notado por su Despacho las notas al pie contenidas en dichas tablas establecen:

** Todos los anticuerpos se refieren a los siguientes anticuerpos huIL-17A/F: 15E6, 15E6FK, 30D12, 30D12BF, 39F12, 39F12A y 29D8.*

mientras que dicha tabla se encuentra referida a los valores máximos de IC₅₀ entre los anticuerpos listados, los cuales hacen parte de la página 83 de la publicación PCT.

De esta manera, los valores contenidos en la columna 2 (120 y 31 nM) corresponden a los valores de IC₅₀ para el anticuerpo 30D12 con respecto a IL-17F e IL-17A/F, mientras que los valores de IC₅₀ son menores para los otros anticuerpos listados. De manera similar, la tercera columna establece que los IC₅₀ equivalentes a 1.9 nM y 11 nM corresponden a los valores para el anticuerpo 39F12 con respecto a IL-17F e IL-17A/F, mientras que los valores de IC₅₀ para los demás anticuerpo listados es menor cuando los anticuerpos 30D12 (30D12 y 30D12BF) son excluidos.

Así las cosas, es claro que el valor de IC₅₀ equivalente a 13 nM para el homodimero IL-17A (excluyendo o no a los anticuerpos 20D12) es erróneo, pues tal como se indica para el

anticuerpo 29D8 dicho valor es mayor, y corresponde a 40 nM. Por tanto, para el versado en la materia es claro que dicha información fue incorrectamente consignada en la tabla de la página 7, al pasarse por alto el valor de 40 nM como mayor valor de IC₅₀.

Finalmente, informamos al señor Examinador que adjuntamos al presente memorial el listado de secuencias correspondiente en formato digital.

Nivel inventivo

De acuerdo con las modificaciones realizadas sobre el nuevo pliego reivindicatorio procedemos a demostrar el nivel inventivo de la presente invención frente al arte previo, al tener en cuenta que la única reivindicación independiente contenida en el nuevo pliego corresponde a la nueva reivindicación 1, y por tanto, al demostrarse el nivel inventivo de la misma, se demuestra dicho requisito de la totalidad de la invención.

De esta manera, la nueva reivindicación 1 revela las secuencias específicas para las regiones hipervariables de los anticuerpos que hacen parte de la presente invención, de la siguiente manera,

- VH CDR1: SEQ ID NO: 57, 60, 69 o 85;
- VH CDR2: SEQ ID NO: 58, 61, 70, 86, 93 o 94;
- VH CDR3: SEQ ID NO: 59, 62, 71, 87, o 95;
- VL CDR1: SEQ ID NO: 96, 104, o 110;
- VL CDR2: SEQ ID NO: 97, 102 o 105; y
- VL CDR3: SEQ ID NO: 98, 99, 106, o 111,

en donde, deseamos hacer énfasis en que dichos anticuerpos cuentan con la capacidad de unirse y neutralizar **múltiples blancos biológicos con una afinidad excepcionalmente alta.**

Lo anterior se ve debidamente reflejado en los resultados que hacen parte de los ejemplos de la presente solicitud, los cuales incluimos a continuación.

Reactividad cruzada de los anticuerpos huIL-17F

En este sentido, se probó la capacidad de los anticuerpos para unirse a otros miembros de la familia IL-17 de citoquina, en diversos organismos, obteniéndose los siguientes resultados que respaldan la reactividad cruzada de los anticuerpos que hacen parte de la presente invención.

Dímero IL clon	humano							cinomolgo			ratón			rata	
	17 F	17 A	17A/ F	17 B	17 C	17 D	17 E	17 F	17 A	17A/ F	17 F	17 A	17A/ F	17 F	17 A
30D12	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+
29D8	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
1E4	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
31A3	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
5E12	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
39F12	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
12B12	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
15B7	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
4H11	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
41B10	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
8B11	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
38B1	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
15E6	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-
4B11	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-

Medida de afinidad y cinética de unión de anticuerpos de reactividad cruzada huIL-17A/F a través de Resonancia de Plasmón Superficial (Biacore)

Para la medición de la afinidad de los anticuerpos de la presente invención se empleó Biacore 2000, y mediante las curvas así obtenidas se determinaron los valores de las constantes de velocidad de asociación (k_a), de velocidad de disociación (k_d) y de disociación (K_D), en donde se encontró que los anticuerpos de la presente invención se caracterizan por presentar afinidades en el rango picomolar (10^{-12} M).

Afinidad de los anticuerpos de reactividad cruzada huIL-17F por los dímeros IL-17 humanos

MAB	dímero citoquina	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)	K_d (M)	K_d (pM)
15E6	huIL-17A	5.99 e+06	2.18 e-04	3.64 e-11	36.4
	huIL-17F	7.94 e+06	6.76 e-05	8.51 e-12	8.51
	huIL-17A/F	1.41 e+06	6.31 e-05	4.47 e-11	44.7
30D12	huIL-17A	1.71 e+06	1.02 e-04	5.94 e-11	59.4
	huIL-17F	2.31 e+06	6.61 e-04	2.86 e-10	286
	huIL-17A/F	1.02 e+06	1.00 e-04	9.81 e-11	98.1
39F12	huIL-17A	3.73 e+06	3.34 e-04	8.95 e-11	89.5
	huIL-17F	2.40 e+05	4.37 e-09	<1.00 e-12	<1.00
	huIL-17A/F	8.11 e+05	3.26 e-04	4.02 e-10	402

Afinidad del anticuerpo 15E6FK por los dímeros IL-17 de diferentes especies

especie	dímero citoquina	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_d (s ⁻¹)	K_d (M)	K_d (pM)
humano	IL-17A	1.91 e+06	2.24 e-05	1.17 e-11	11.7
	IL-17F	1.62 e+06	1.33 e-05	8.20 e-12	8.20
	IL-17A/F	5.50 e+05	1.34 e-05	2.44 e-11	24.4
cinomolgo	IL-17A	2.59 e+06	2.71 e-05	1.04 e-11	10.4
	IL-17F	2.39 e+06	8.25 e-06	3.45 e-12	3.45
	IL-17A/F	2.75 e+05	1.08 e-05	3.94 e-11	39.4
ratón	IL-17A	(-)	(-)	(-)	(-)
	IL-17F	2.30 e+06	5.55 e-04	2.36 e-10	236
	IL-17A/F	2.97 e+05	1.55 e-04	5.24 e-10	524
rata	IL-17A	(-)	(-)	(-)	(-)
	IL-17F	1.65 e+06	8.09 e-04	4.90 e-10	490

(-) unión no detectable

Ensayos biológicos para la actividad de IL-17F e IL-17A

Secreción de IL-6 por Fibroblastos Embrionarios de Ratón IL-17-estimulados

Con el fin de ensayar la actividad biológica de los anticuerpos que hacen parte de la presente invención, se ensayó la inhibición de citoquinas IL-17 de diferentes especies, obteniéndose los siguientes resultados,

Valores IC₅₀ para la inhibición de citoquinas IL-17 de diferentes especies obtenidas con anticuerpos huIL-17F; n.t., no probado; (—) no se observó inhibición o IC₅₀ no se pudo determinar (IC₅₀>1 µM)

especie	humano			cinomolgo			ratón			rata	
dímero IL-17:	IL-17F	IL-17A	IL-17A/F	IL-17F	IL-17A	IL-17A/F	IL-17F	IL-17A	IL-17A/F	IL-17F	IL-17A
IL-17 conc.	50 ng/ml	5 ng/ml	17.5 ng/ml	25 ng/ml	5 ng/ml	25 ng/ml	50 ng/ml	5 ng/ml	50 ng/ml	25 ng/ml	5 ng/ml
clon	IC ₅₀ (nM)										
30D12	120	1.1	31	130	3.0	15	n.t.	n.t.	n.t.	27	(—)
30D12 BF	90	1.6	27	130	2.5	13	n.t.	n.t.	n.t.	30	(—)
29D8	1.5	40	1.1	3.6	8.4	0.56	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
1E4	1.5	480	16	3.4	330	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
31A3	2.5	250	9.2	4.2	290	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
5E12	3.4	(—)	(—)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
39F12	1.9	9.8	11	5.2	4.7	16	4.0	(—)	n.t.	n.t.	(—)
39F12A	1.3	13	4.4	n.t.	n.t.	n.t.	6.2	(—)	170	0.71	(—)
12B12	0.77	33	13	3.2	13	n.t.	4.2	(—)	n.t.	n.t.	(—)
15B7	6.4	180	160	15	140	n.t.	22	(—)	n.t.	n.t.	(—)
4H11	(—)	87	810	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
41B10	5.3	(—)	(—)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
8B11	100	100	240	50	230	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
38B1	3.9	(—)	910	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
15E6	1.7	1.6	1.1	1.4	2.0	0.18	(—)	n.t.	n.t.	(—)	n.t.
15E6FK	1.2	0.18	0.22	2.8	0.04	0.08	(—)	n.t.	(—)	(—)	n.t.
4B11	29	680	810	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

Secreción de IL-6 por fibroblastos humanos IL-17-estimulados

Finalmente, se emplearon fibroblastos humanos con el fin de medir la concentración de anticuerpo requerida para la inhibición de los homodímeros de IL-17A (IC₅₀), obteniéndose los siguientes resultados,

especie	humano	cinomolgo
Dímero IL-17:	IL-17A	
IL-17 conc.	25 ng/ml	25 ng/ml
clon	IC₅₀ (nM)	
30D12	4.2	6.6
30D12 BF	3.0	5.7
29D8	36	n.t.
39F12	14	15
39F12A	21	20
4H11	108	n.t.
15E6	3.9	4.5
15E6FK	0.83	0.76
4B11	(-)	n.t.

n.t., no probado; (—) no se observó inhibición o IC₅₀ no se pudo determinar (IC₅₀>1 µM)

Así las cosas, los anticuerpos que hacen parte de la presente invención, se caracterizan por:

- Presentar reactividad cruzada, al ser afines por diferentes dímeros de IL-17, de diferentes especies, en donde particularmente se destaca la afinidad tanto por IL-17A e IL-17F,
- Presentar una afinidad de unión excepcionalmente alta (orden pM), y
- Presentar una capacidad de neutralización del orden nanomolar (nM)

Ahora bien, con respecto a las referencias citadas por su Despacho notamos que la referencia **D1 (WO2008/047134)** se encuentra relacionada con anticuerpos que tienen especificidad por los determinantes antigénicos tanto IL-17F como de IL-17A. Sin embargo, a partir de una lectura a profundidad de dicha referencia, es posible identificar que tanto la afinidad como la capacidad de neutralización de los anticuerpos allí revelados es superior para la IL-17A; es decir, los anticuerpos que hacen parte de la invención de D1 presentan una afinidad y habilidad de neutralización considerablemente más baja para IL-17F, en comparación con las exhibidas hacia IL-17A.

Específicamente, es posible encontrar que la afinidad para el caso de IL-17F humana es equivalente a 1.75 nM, tal como se establece en la página 36, líneas 21 a 23,

*"el valor de afinidad determinado para el anticuerpo CA028_0496 para la unión a IL-17A fue 16 pM y **1750 pM** para IL-17F. El anticuerpo CA028_0496 no se unió a otras isoformas de IL-17."* (énfasis fuera de texto)

lo cual corresponde con una afinidad de unión contundentemente más baja a la exhibida por los anticuerpos de la presente invención para el mismo epítipo (alrededor de **8,0 pM**).

De esta manera, la presente invención evidencia afinidades de unión a los polipéptidos IL-17A e IL-17F que son contundentemente superiores a las exhibidas por la referencia D1.

La referencia **D2 (WO 2007/106769)** se encuentra relacionada con la identificación y aislamiento de anticuerpos que cuenta con la capacidad de unirse tanto a IL-17A como a IL-17F. En este sentido, la descripción del documento en cuestión no hace mención alguna de la afinidad de unión específica para cada uno de los epítipos IL-17A e IL-17F, y contempla en su lugar un rango que es de carácter amplio (10^{-7} a 10^{-10}).

Sin embargo, en lo que respecta a la actividad neutralizante de los anticuerpos es posible encontrar que la misma es comparativamente más baja que la exhibida por los anticuerpos de la presente invención. Para hacer evidente dicho aspecto, nos permitimos incluir la información contenida en el ejemplo 19 (página 78) de la referencia D2,

Clon	Reactividad	Unión competitiva IC ₅₀ (µg/mL)	
		IL17A	IL17F
339.15.3.6	IL17A & F	38.0	3.5
339.15.5.3	IL17A & F	35.0	3.6
339.15.6.16	IL17A & F	28.0	3.5

Así, D2 establece valores de IC₅₀ en el orden micromolar (µg/mL= mM), y por tanto los anticuerpos revelados por dicha invención presentan una actividad neutralizante radicalmente más baja en comparación con los anticuerpos que hacen parte de la presente invención (IC₅₀ del orden nanomolar (nM)).

De esta manera, hemos expuesto las diferencias existentes entre el anticuerpo de la presente invención y los anticuerpos anti-IL-17A/F revelados por las referencias D1 y D2, en donde es claro que tanto la afinidad como la actividad neutralizante que caracterizan a los anticuerpos acá reivindicados son superiores frente a las propiedades que caracterizan a los anticuerpos de las referencias citadas.

Ahora bien, notamos que a lo largo del oficio técnico objeto del presente memorial, el señor Examinador afirmó lo siguiente,

"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los anticuerpos que se unen a IL17-F, IL-17A y/o IL-17A/IL-17F heterodímero del documento D1, es que se encuentran las secuencias específicas para los tres CDR's correspondientes a las regiones variables de la cadena pesada y ligera, de los anticuerpos."

"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los anticuerpos que se unen a IL17-F, IL-17A y/o IL-17A/IL-17F heterodímero del documento D2, es que se encuentran las secuencias específicas para los tres CDR's correspondientes a las regiones variables de la cadena pesada y ligera, de los anticuerpos."

Al respecto, nos permitimos aclararle al señor Examinador que son precisamente dichas secuencias específicas de regiones hipervariables de las cadenas ligera y pesada las que caracterizan a cada anticuerpo, y por tanto definen la unión del mismo a un antígeno puntual, la afinidad de tal unión y el efecto biológicos que desencadena dicha unión, por lo que el hecho de que el anticuerpo acá reivindicado incluya tales secuencias permite su diferenciación del arte previo no solo estructuralmente, sino como fue previamente expuesto, por sus efectos superiores.

Por otra parte, notamos que el señor Examinador concluye,

*"El efecto que logra el incluir secuencias en las regiones variables de la cadena pesada y ligera del anticuerpo que se une a IL17-F, IL-17A y/o IL-17A/IL-17F y que tienen afinidades específicas menores a 100-400 pM, es que se obtienen anticuerpos monoclonales alternos, **con actividad mejorada** en el tratamiento de las patologías asociadas con estas interleuquinas." (énfasis fuera de texto)*

"Sin embargo, anticuerpos que se unen a IL17-F, IL-17Ay/o IL-17A/IL-17F con una afinidad menor a 100 pM-400 pM, ya están divulgados en el documento D2, que enseña anticuerpos monoclonales con sus secuencias respectivamente No 2 y No 4 con una afinidad de 1×10^{-7} y 1×10^{-10} M."

"En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría secuencias de la cadena ligera y pesada de anticuerpos que se unen a IL17-F, IL-17Ay/o IL-17A/IL-17F con afinidades menores a 400 pM, de acuerdo al documento D2, en los anticuerpos del documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."

- (i) Como primera medida, nos permitimos aclarar al señor Examinador que el rango de afinidad extraído de la referencia D2 no es específico en lo más mínimo, pues abarca un amplio rango que va desde **100000 pM hasta 100 pM.**

De hecho, tal como se evidencia en las tablas previamente incluidas, la presente invención contempla anticuerpos que presentan afinidades de unión inferiores a 100 pM tanto para IL-17A, IL-17F como para IL-17A/IL-17F, por ejemplo,

Afinidad de unión (pM)

	15E6	15E6FK
Homodímero de IL-17A	40	15
Homodímero de IL-17F	10	10
Heterodímero de IL-17A/IL-17F	50	30

lo cual dista considerablemente del rango de afinidad contemplado por la referencia D2. Además, como se expuso previamente, los anticuerpos revelados por D2 exhiben una IC_{50} (capacidad neutralizante) del orden micromolar, mientras que los anticuerpos de la presente invención presentan una IC_{50} del orden nanomolar.

- (ii) Ahora bien, de acuerdo con el señor Examinador el versado en la materia "incluiría secuencias de la cadena ligera y pesada de anticuerpos que se unen a IL17-F, IL-17Ay/o IL-17A/IL-17F de acuerdo al documento D2 en los anticuerpos del documento D1".

Al respecto, consideramos que el señor Examinador sobre simplificó al extremo las implicaciones derivadas del desarrollo de un anticuerpo monoclonal ya que el diseño y obtención de un anticuerpo monoclonal no se da mediante la "inclusión" sin sustento o sentido de "secuencias" disponibles en cualquier referencia, pues se requiere un profundo conocimiento de las interacciones antígeno y anticuerpo, de la afinidad de dicha interacción y de los efectos biológicos derivados la misma.

En este sentido, consideramos que la conclusión del señor Examinador es completamente errónea y no corresponde con un argumento válido para afectar la patentabilidad de la presente invención, más aun al considerar los argumentos previamente expuestos.

Lo anterior, al tener en cuenta que el estado de la técnica es el que debe sugerir **cómo modificar** las divulgaciones del arte previo con el fin de llegar a la materia reivindicada, ya que son dichas sugerencias las que permiten concluir la obviedad de una invención y no las suposiciones del examinador.

De esta manera, y en cumplimiento de los lineamientos dados por el Instructivo de Patentabilidad, el examinador debe 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, a partir de un examen objetivo que exponga claramente cómo el versado en la materia, en el momento en que desarrolló la invención, habría modificado el estado de la técnica cercano para obtener la invención evaluada, lo cual en definitiva no se dio en el presente caso.

Así las cosas, las referencias citadas por su Despacho,

- (i) no enseñan, ni sugieren, la estructura específica de los anticuerpos acá reivindicados, en términos de los seis CDRs acá reivindicados, y

- (ii) no revelan ningún anticuerpo que se una tanto a IL-17A como a IL-17F, y al heterodímero IL-17A/IL-17F, con una afinidad de unión o capacidad de neutralización siquiera cercanas a las exhibidas por los anticuerpos de la presente invención.

De esta manera, a partir de D1 y D2 no habría sido obvio para el versado en la materia el desarrollo y obtención de anticuerpos caracterizados por presentar una afinidad de unión mejorada para el polipéptido IL-17F conservando simultáneamente un valor de afinidad considerablemente alto para el polipéptido IL-17A y el dímero de los mismos, tal como se aprecia en los resultados experimentales previamente expuestos.

En consecuencia, al tener en cuenta que su Despacho falló en brindar argumentos técnicamente sustentados que demuestren cómo el versado en la materia podría deducir y obtener la estructura específica de los anticuerpos de la presente invención a partir de D1 y D2, y que dichas referencias no equiparan las características superiores exhibidas por los anticuerpos acá reivindicados, nos permitimos concluir que la invención acá reivindicada es inventiva a la luz del arte previo.

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.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

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

115135 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0038176
		Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 16:26:25

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426513264	23/04/2013	33.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	30.000.00
			\$30.000.00
=====			

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152119- -00006-0000

Fecha: 2013-05-16 16:21:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0020216

Bogotá D.C., Febrero 28 de 2013 - 08:38:12

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426513441	27/02/2013	35.651.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	158 INSCRIPCION DE LICENCIA SIGNOS DISTINTIVO	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
			=====	

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152119- -00006-0000

Fecha: 2013-05-16 16:21:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 28 de 2013 - 08:38:22

145135 17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

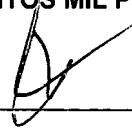
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0038188
		Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 16:26:25

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426513264	23/04/2013	33.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
20 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	600.000.00
			\$600.000.00
=====			

SON: **SEISCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152119- -00006-0000

Fecha: 2013-05-16 16:21:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 23

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión al antígeno o variante del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende:

- (a) una región V_H CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, 60, 69 o 85;
- (b) una región V_H CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58, 61, 70, 86, 93 o 94;
- (c) una región V_H CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59, 62, 71, 87, o 95;
- (d) una región V_L CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96, 104, o 110;
- (e) una región V_L CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97, 102 o 105; y
- (f) una región V_L CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98, 99, 106, o 111,

en donde dicho anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante se une a IL-17F e IL-17 A, y

en donde dicha variante comprende CDRs de cadena pesada y ligera que tienen por lo menos 92% de identidad de secuencia con respecto a los CDRs de dicho anticuerpo.

- 2. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1, en donde dicha variante comprende CDRs de cadena pesada y ligera que tienen por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a los CDRs de dicho anticuerpo.
- 3. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1, en donde dicha variante comprende CDRs de cadena pesada y ligera que tienen por lo menos 98% de identidad de secuencia con respecto a los CDRs de dicho anticuerpo.
- 4. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1, en donde dicha variante comprende CDRs de cadena pesada y ligera que tienen por lo menos 99% de identidad de secuencia con respecto a los CDRs de dicho anticuerpo.

5. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1 que también se une al complejo heterodimérico IL-17A/IL-17F.
6. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1 que es un isotipo IgG.
7. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 6 que es un isotipo IgG1 o IgG4.
8. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 7 que es un isotipo IgG1.
9. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 7 que es un isotipo IgG4.
10. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una secuencia V_H CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; una secuencia V_H CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86; una secuencia V_H CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 87; una secuencia V_L CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110; una secuencia V_L CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97; y una secuencia V_L CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 111.
11. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una secuencia V_H CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; una secuencia V_H CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94; una secuencia V_H CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95; una secuencia V_L CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110; una secuencia V_L CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97; y una secuencia V_L CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 111.
12. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una secuencia V_H CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85; una secuencia V_H CDR2 que tiene al menos 92% de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 94; una secuencia V_H CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95; una secuencia V_L CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110; una secuencia V_L CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97; y una secuencia V_L CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 111.

13. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1 que se une a IL-17A, IL-17F y el complejo heterodimérico IL-17A/IL-17F y previene la unión de uno o más de IL-17A, IL-17F o el complejo heterodimérico IL-17A/IL-17F con sus receptores.
14. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 1, que es completamente humano, humanizado, biespecífico o quimérico.
15. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 14, que es biespecífico.
16. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 14, en donde el fragmento de unión al antígeno se selecciona del grupo que consiste de fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂, y scFv, diacuerpos, y moléculas de anticuerpo de cadena sencilla.
17. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 14, que es un isotipo IgG.
18. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 17, que es un isotipo IgG1 o IgG4.
19. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 18 que es un isotipo IgG1.
20. El anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de la reivindicación 18 que es un isotipo IgG4.
21. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en donde el anticuerpo comprende una secuencia variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 2, 6, 18, 38, 52 y 54, en donde dicho anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno se une a IL-17F e IL-17A.
22. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 21, en donde dicho anticuerpo comprende además una secuencia variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 4, 12, 22, 40 y 56.
23. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 22, en donde la secuencia variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 98% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 2, 6, 18, 38, 52 y 54 y/o la secuencia variable de

cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 98% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 4, 12, 22, 40 y 56.

24. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 22, en donde la secuencia variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 99% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 2, 6, 18, 38, 52 y 54, y/o la secuencia variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 99% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 4, 12, 22, 40 y 56.
25. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 24, en donde el anticuerpo comprende la secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 38 y la secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 40.
26. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 24, en donde el anticuerpo comprende la secuencia de región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 54 y la secuencia de región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 40.
27. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 21-26, que es monoclonal.
28. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 27, que es completamente humanizado, biespecífico o quimérico.
29. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 28, que es biespecífico.
30. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 28, en donde el fragmento de unión al antígeno se selecciona del grupo que consiste de fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂, y scFv, diacuerpos, y moléculas de anticuerpo de cadena sencilla.
31. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 27, que es un isotipo IgG.
32. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 31, que es un isotipo IgG1.
33. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 31, que es un isotipo IgG4.
34. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante, de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, conjugado con un agente citotóxico.

35. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo, fragmento de unión al antígeno o variante de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o un inmunoconjugado de la reivindicación 34, y un portador.

capacidad de neutralización de por lo menos 1.2 nM o menos contra el homodímero de IL-17F, y (vi) una capacidad de neutralización de por lo menos 0.2 nM o menos contra el complejo heterodimérico de IL-17A/IL-17F.

Los anticuerpos hUL-17A/F tienen las siguientes características:

5 Afinidad de unión (pm):

	Todos* los anticuerpos hUL-17A/F	15E6	15E6FK
Homodímero de IL-17A	100	40	15
Homodímero de IL-17F	300	10	10
Heterodímero de IL-17A/IL-17F	400	50	30

* Todos los anticuerpos se refieren a los siguientes anticuerpos hUL-17A/F: 15E6, 15E6FK, 30D12, 30D12BF, 39F12, 39F12A y 29D8.

Capacidad de neutralización (nM), según medición utilizando el ensayo celular MEF:

	Todos* los anticuerpos hUL-17A/F	Todos* los anticuerpos hUL-17A/F, excepto 30D12	15E6	15E6FK
Homodímero de IL-17A	40	40	1.6	0.2
Homodímero de IL-17F	120	1.9	1.7	1.2
Heterodímero de IL-17A/IL-17F	31	11	1.1	0.2

10 * Todos los anticuerpos se refieren a los siguientes anticuerpos hUL-17A/F: 15E6, 15E6FK, 30D12, 30D12BF, 39F12, 39F12A y 29D8.

La afinidad de unión, como referida en este documento, fue determinada utilizando los ensayos aquí descritos, por ejemplo, en el Ejemplo 5. La habilidad de neutralización, como referida en este documento, fue determinada utilizando
15 los ensayos celulares de fibroblastos embrionarios de ratón aquí descritos, por ejemplo, en el Ejemplo 7.

En una realización preferida, los anticuerpos hUL-17A/IL-17F se unen al homodímero de IL-17A, al homodímero de IL-17F y al complejo heterodimérico de

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:

2020

Fecha: 2013 / 05 / 16
AAAA MM DD

Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	10-152119-6		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

<i>Ítem</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Ítem</i>	<i>Soporte Documental</i>
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anuran

Pathy