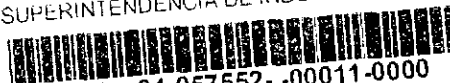


CAV

ABC

EDIFI
CARRER/
BOGOTÁ.www.cavelier.com
cavelier@cavelier.comSeñor Superintendente
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-057552-00011-0000

Fecha 2010-01-26 16:42:31	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR	47 3611
Tra. 11 PATENTLIYII	Eve: 378 FASENACIONALI	11 8650
Act 412 RLPOSPRESRECU	Folios. 11	00 4814
		381 9660

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 04.057.552
 Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA: "COMPOSICIÓN
 FARMACÉUTICA QUE CONTIENE sFcγR IIb Ó sFcγR III"
 Solicitante : MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER
 WISSENSCHAFTEN E.V.
 Clase : A61K 037/000, A61K 038/017
 Fecha de solicitud : Junio 18 de 2004

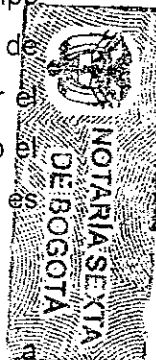
RECURSO VÍA GUBERNATIVA

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, abogada con Tarjeta Profesional No. 23.555, obrando como apoderada de MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V, en el asunto antes identificado, de acuerdo con la sustitución de poder que me ha sido otorgado por el Doctor Emilio FERRERO, atentamente manifiesto a Usted que, en tiempo oportuno, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 66646 de fecha 23 de Diciembre de 2009, para que la misma sea revocada y en su lugar se proceda a conceder el privilegio de patente de invención solicitado. Dicha resolución fue notificada por edicto fijado el 5 de Enero de 2010 y desfijado el 19 de Enero de 2010 y por lo tanto, el presente recurso es interpuesto oportunamente.

2. Los motivos de inconformidad sobre los cuales sustento este recurso aparecen en la continuación en este escrito.

3. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCIÓN N. 66646

La Resolución en su parte considerativa afirma que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos de patentabilidad. Específicamente, la invención no cumple con el requisito de nivel inventivo, pues según sostiene el Examinador las composiciones reclamadas en la presente solicitud son evidentes para cualquier técnico medio en la materia porque D1 (ES2249926) y D2 (EP0614978) proveen receptores Fc altamente



solubles tipo FcyR IIb o FcyR III, el cual era uno de los objetivos de dicha anterioridad. Así, las composiciones de las reivindicaciones 1 a 4 carecen de nivel inventivo.

4. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que la presente solicitud no carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2.

La anterior afirmación tiene justificación jurídica y técnica por las siguientes razones:

4.1 VIOLACIÓN DEL ARTÍCULO 18 DE LA DECISIÓN 486 DE LA COMISIÓN DE LA COMUNIDAD ANDINA

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, establece lo siguiente:

"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

De acuerdo con lo anterior, queremos poner de presente que las soluciones diseñadas para cristalizar proteínas que se presentan en las anterioridades citadas, normalmente no pueden usarse en forma inyectable en humanos, pues las sustancias que se agregan en los experimentos de cristalización (por ejemplo, azida sódica) pueden ser perjudiciales para los humanos. Por lo tanto, el documento D1 no presenta una solución válida para ser usada como un fármaco que contenga los receptores FcyR IIb o FcyR III.



Al respecto, es importante aclarar que lo que se busca proteger con la presente solicitud es que los receptores Fc pueden utilizarse como fármacos en las cantidades y concentraciones reivindicadas en forma de una inyección.

Por lo tanto, con respecto al argumento de su Despacho sobre "el hecho de haber logrado la solubilidad de los mismos no es el objeto de estudio de esta solicitud". Respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo, pues en la presente solicitud no se esta reivindicando la

CAVELIER

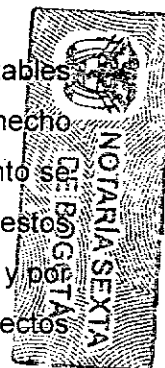
ABOGADOS

148

solubilidad sino el hecho que solamente se reconoció que Fc γ R IIb o Fc γ R III actuaron de acuerdo a un mecanismo completamente diferente a los receptores o anticuerpos que se utilizaron en el método conocido IVIG. Para tener mayor soporte al respecto, adjuntamos una declaración presentada ante la Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos de la cual se puede entender que pequeñas cantidades de los receptores Fc solubles pueden inhibir el reconocimiento de complejos inmunes. Además, se reconoció y se demostró en los ejemplos de dicha declaración que se pueden preparar soluciones estables altamente concentradas de Fc γ R IIb deglicosilada. Dichas soluciones deglicosiladas no son idénticas a las soluciones descritas en D1 para la cristalización de la proteína y por el contrario ayudan a la cristalización y no a la proteína soluble estable.

En resumen, el contenido de la presente solicitud así como el de los resultados de dichos experimentos, muestra que pequeñas cantidades de sFcR son suficientes para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune. Lo anterior era completamente inesperado porque los métodos conocidos usados para antagonizar el reconocimiento de complejos inmunes, tal y como el usado en IVIG, exige altas cantidades de moléculas IgG para llegar al efecto de tratamiento deseado. Al compararlo con el tratamiento IVIG, es posible obtener una reducción de hasta 100 veces de la sustancia activa de acuerdo con lo que se plantea en la presente solicitud, para interferir con el reconocimiento del complejo inmune y para tratar las enfermedades auto inmunes humanas.

Especialmente, este efecto sorprendente lleva al desarrollo de las soluciones inyectables reivindicadas para el tratamiento de enfermedades auto inmunes en humanos. No solo el hecho de que los receptores Fc de acuerdo con la presente invención sean solubles y por lo tanto puedan administrar en una forma más concentrada, sino que el reconocimiento de que estos receptores sFc γ RII sean utilizados, se lleva a cabo un mecanismo de tratamiento diferente y por lo tanto una pequeña cantidad de estos complejos es suficiente para obtener los efectos deseados.



Por lo anterior, queda demostrado el nivel inventivo de la presente solicitud en vista de las anterioridades citadas, pues la solicitud de mi representada demuestra efectos sorprendentes que no fueron enseñados o sugeridos en las referencias citadas.

CAVELIER

ABOGADOS

5. PETICIONES

Ruego a Usted entonces, lo siguiente:

5.1. Que se revoque el artículo PRIMERO de la Resolución No. 66646 en cuanto niega el privilegio de patente para el capítulo reivindicatorio de la presente invención.

5.2. Que se otorgue la respectiva patente de invención para el último pliego reivindicatorio.

6. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RECURRENTE

El nombre y la dirección del recurrente son:

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FORDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.

Hofgartenstrasse 8,

80539 München,

Alemania

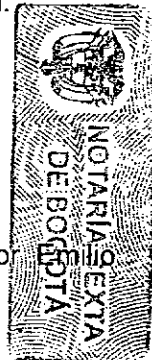
7. NOTIFICACIONES

Manifiesto a Usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho y en mis oficinas de abogada situadas en el Edificio Siski, Carrera 4a. No. 72-35, piso 5o. de esta ciudad.

8. ANEXOS

8.1 Declaración presentada en la Oficina de Patentes de Estados Unidos.

8.2 Copia auténtica de la sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor FERRERO.



Señor Superintendente,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

T.P.A. No. 23555

COLO-14320-841-001-7
LMAILMAID-164526WPC14320
No. M-2010-164526\LMA

150

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

E. S. D.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO

151

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Appl. No. : 11/971,438
Applicant : Robert Huber
Filed : January 9, 2008
TC/A.U. : 1644
Examiner : Michall A. Belyavskiy

Docket No. : 2923861
Customer No. : 6449
Confirmation No.: 4897

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

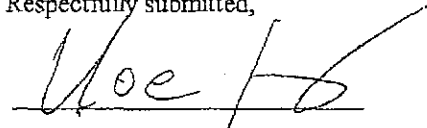
Director of the United States Patent
and Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

I, Dr. Uwe Jacob, hereby declare as follows:

1. Experiments were carried out under my direction and control which enable effective dosing of FcγRIIb in humans. The experiments were conducted as shown in the attached document which begins as "SuppreMol 1. Dosage of sFcγRIIb for the treatment of humans".
2. I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Respectfully submitted,

By:


Dr. Uwe Jacob

Date:

24.1.09

SuppreMol

1. Dosage of sFcγRIIb for the treatment of humans

Sondermann et al. (Sondermann et al. 2000) revealed by solution of the crystal structure of a soluble Fc-receptor in complex with the Fc-fragment of an IgG1 antibody that Fc-receptors bind antibodies in a 1:1 complex. With this result it was by no means clear how Fc-receptors recognize immune complexed IgG in the presence of huge amounts of free circulating IgG *in vivo*. The contrary was the case, the crystal structure showed that soluble Fc-receptors bind free IgG and it was expected that soluble Fc-receptors may not bind preferentially to immune complexed IgG. The consequence of this and other finding was that very high amounts of sFcR would likely be needed to overcome the free IgG in order to interact with the immune complexed IgG and inhibit the immune system by antagonizing immune complex recognition of cell standing Fc-receptors. This principle of antagonizing immune complex recognition by Fc-receptor expressing cells is already in the clinical practice. Hereby 100-200g (1-2 g/kg body weight) of pooled IgG (IVIG) from random donors is routinely injecting in order to inhibit Fc-receptor bearing cells and ameliorate autoimmune diseases. Taken this together it was surprising that very small amounts of soluble receptors of less than 1-2g (< 0,1-0,2 g/ kg) are sufficient to interfere with the immune complex recognition of Fc-receptor carrying cells in animal experiments as well as in a fully human *ex-vivo* system.

The following experiments were carried out in order to demonstrate that small amounts of soluble Fc-receptor are likely to be sufficient in the treatment of human autoimmune diseases.

According to Horsewood *et al.* platelet aggregation can be induced by addition of anti-CD41 antibodies to human whole blood (Figure 1). By addition of antibodies that block Fc-receptors on the surface of platelets it could also be demonstrated that this induction of aggregation is Fc-receptor dependant. By adding soluble Fc-receptors to the samples it could be shown for the first time that small amounts of soluble Fc-receptors can inhibit immune complex recognition of cell (platelet) standing Fc-receptors in a **fully human system** (Figure 2).

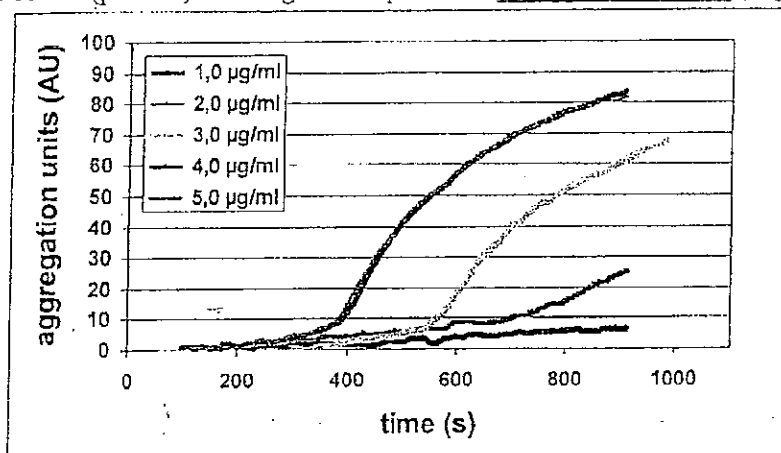


Figure 1: Whole blood is diluted 1:1 with physiological salt solution and incubated in the presence of anti-CD41 antibodies. Platelet aggregation is induced in a dose dependant manner and measured in a multiplate device (Dynabite, Germany).

SuppreMol

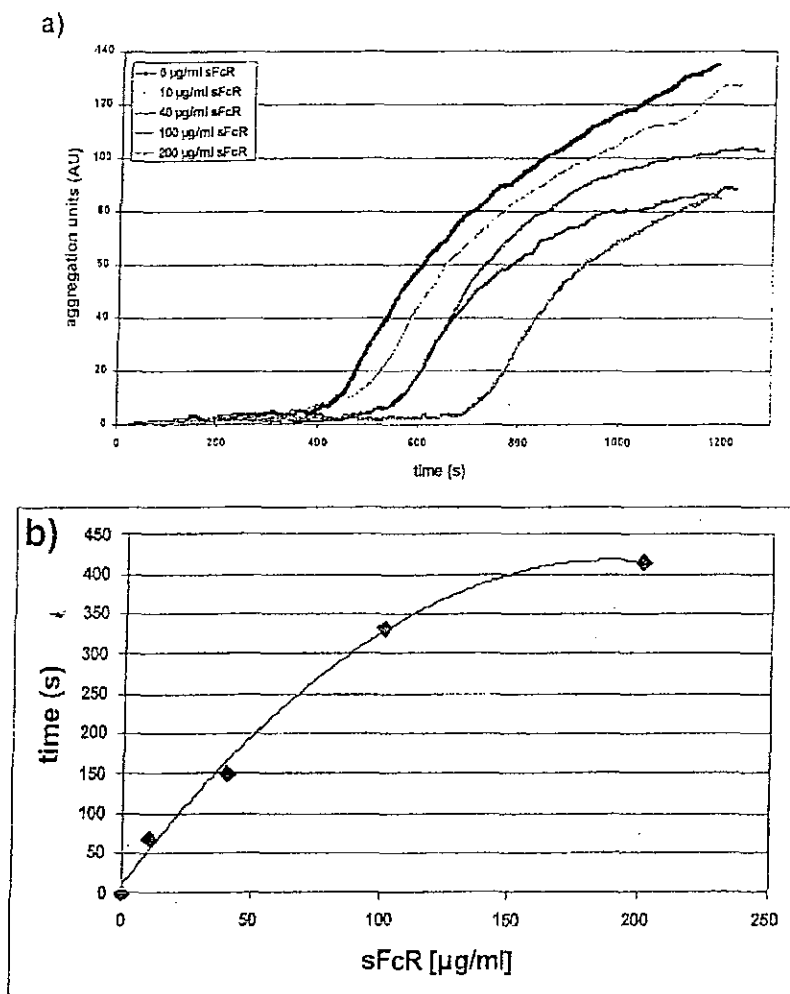


Figure 2: a) Platelet aggregation was induced with 3 $\mu\text{g/ml}$ anti-CD41 antibody. Addition of differing concentrations of soluble Fc-receptor inhibits platelet aggregation in a dose dependant manner. b) The delay in platelet aggregation in comparison to the aggregation time without addition of soluble Fc-receptor is plotted versus time. 35 $\mu\text{g/ml}$ soluble Fc-receptor (sFcR) corresponds to a dose of 5mg/kg, when an individual of 70 kg with a blood volume of 5l is treated. From this experiment it may be deduced that treatment of humans with a doses corresponding to 5-10 mg / kg body weight would be sufficient to inhibit Fc-receptor mediated reactions.

2. Preparing stable highly concentrated solutions of deglycosylated Fc γ RIIb

Fc-receptors like all trans-membrane proteins are naturally heterogeneously glycosylated by attachment of polar sugars that lead to an increased solubility of the proteins. By removing the sugar moiety by e.g. expression of the respective protein in *E. coli* that do not glycosylate proteins the protein normally loses its solubility at high concentrations. This is also the case for Fc γ -receptor III (Fc γ RIII) which solution limit drops to 0.9 mg/ml in physiological buffer but surprisingly Fc γ -receptor IIb (Fc γ RIIb) shows despite deglycosylation high solubility of > 20 mg/ml in the same buffer. Fc γ RIIa is in its amino acid constitution almost identical to Fc γ RIIb and is therefore likely to show the same phenomenon.

Concentrating soluble Fc-Receptors to high concentrations in the presents of certain additives leads to precipitation or crystallisation of the protein. These additives are not suitable for the

SuppreMol

The following experiments were carried out in order to demonstrate that soluble Fc-Receptor IIb can be kept in high concentration (above 1mg/ml) in injectable solutions for a long period of time (months) in the refrigerator (4-5 °C) without signs of degradation, precipitation or crystallization of the protein. The tests are carried out under elevated temperature (37 °C) in order to accelerate the aging of the samples (accelerated storage), whereby storage times of months can be simulated with in days. By screening the pH and suitable additives it was possible to determine a pharmaceutically suitable solution (physiological salt, pH=6.5, 1% manitol) of highly concentrated (5mg/kg) deglycosylated soluble FcγRIIb. The formulated Fc-receptor IIb solutions have already been stored for over two month at 4°C without any protein loss due to aggregation.

a) Temperature screen

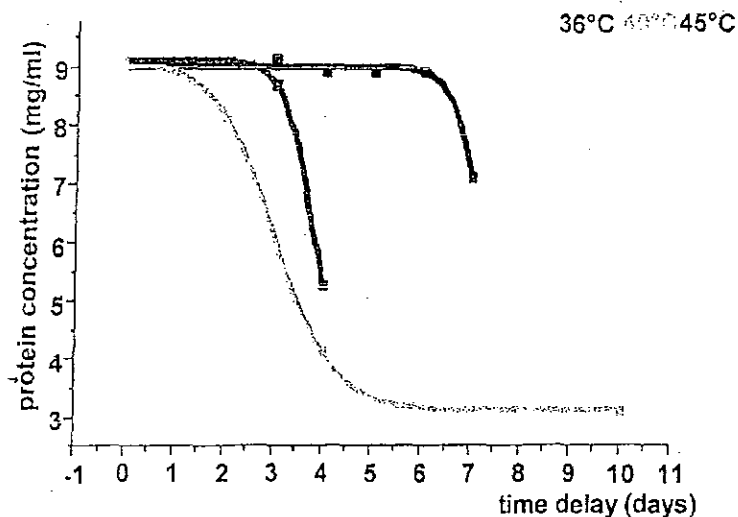


Figure 3: sFcγRIIb was concentrated to 9mg/ml in physiological buffer and incubated at different temperatures. The amount of aggregated protein was determined after centrifugation by measuring the optical density of the supernatant at 280nm (OD280). The sFcRIIb shows extreme insensitivity to temperature induced aggregation. 36°C are needed for several days in order to induce significant protein loss due to aggregation and precipitation.

SuppreMol

b) pH-screen

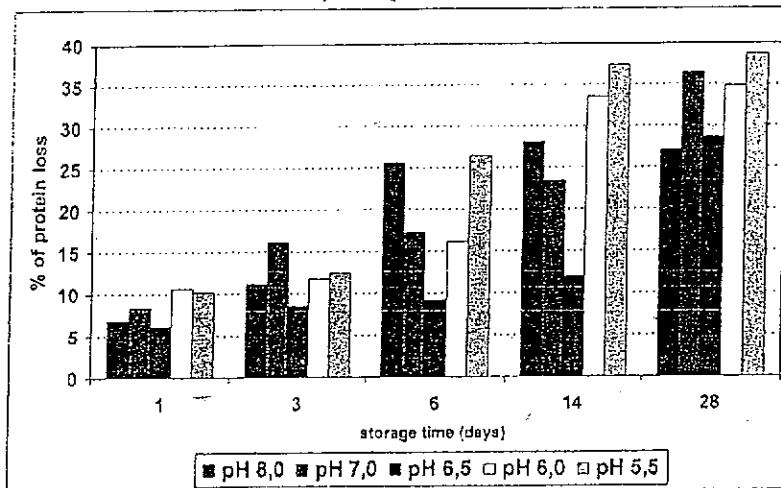


Figure 4: sFcγRIIb was concentrated to 5mg/ml in physiological buffer which were adjusted to differing pH-values. The samples were stored for one month at elevated temperatures and the amount of aggregated protein was determined by measuring the OD280 as above. Storage leads to increased protein loss over time. At a pH = 6,5 only 10% of protein loss was observed after 14 days of storage.

c) Additive screen

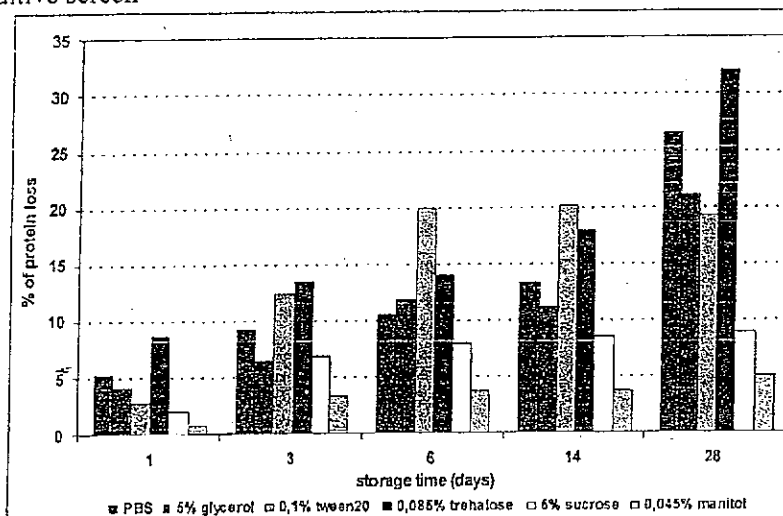


Figure 5: Additives were screened in order to optimize for the stability of the sFcγRIIb in highly concentrated solutions. Manitol stabilized a solution of 5mg/ml sFcγRIIb without significant loss of protein due to aggregation for up to 28 days.

d) Concentration screen

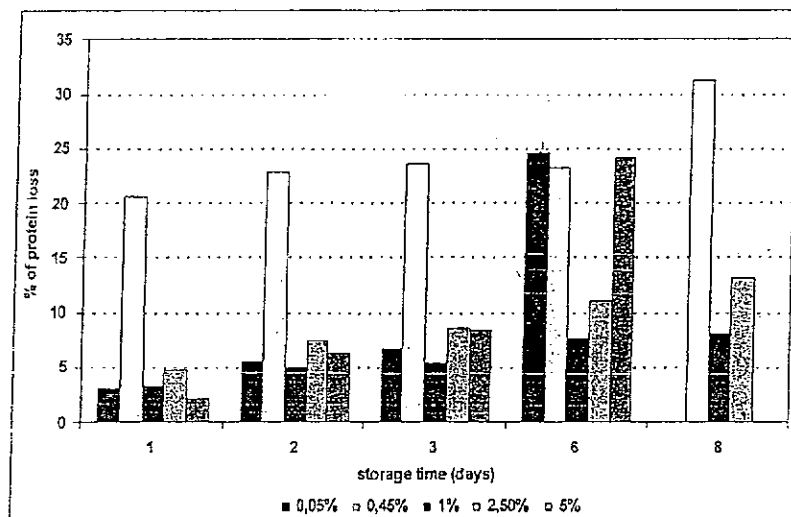


Figure 6: different concentrations of mannitol were screened in order to optimize for the stability of the sFcγRIIb in solution. For this screen the temperature was raised to 40°C because 37°C were not sufficient to induce significant protein loss in mannitol as demonstrated in c). The optimally stabilizing mannitol concentration was determined to be 1% (w/v).

3. References

Sondermann P., Huber R., Oosthuizen V., Jacob U. The 3.2-Å crystal structure of the human IgG1 Fc fragment-Fc gammaRIII complex. *Nature* 2000, **406**, 267-273.

Horswood P., Hayward C. P., Warkentin T. E., Kelton J. G. Investigation of the mechanisms of monoclonal antibody-induced platelet activation. *Blood* 1991, **78**, 1019-1026.