

253

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-008005- -00008-0000

Fecha 2008-02-11 16:44:48 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTE/II Eve 378 FASENACIONALI
Act 441 RESPUESTA REQU Folios 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 10,588
FECHA : FEBRERO 8 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678192	08/02/2008	20,662,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Blo 1315-841-001-2

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

159
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 378 Actuación : 444

NO. 02-008005-00008-0000
Dep 2020 NUECREACIONI
Eve 378 FASENACIONALI
Folios 14

Referencia : Expediente No. **02.008.005**
Asunto : Solicitud de patente para: **MOLÉCULAS DE ANTICUERPO QUE TIENEN ESPECIFICIDAD POR EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA HUMANO, Y USO DE LAS MISMAS**
Solicitante : **CELLTECH R&D LIMITED**
Fecha presentación : 1 de febrero de 2002

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **14687** notificado por fijación en lista del 16 de noviembre de 2007.

2. Mediante el Oficio No. **14687** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Para subsanar las objeciones que sobre claridad hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 11 reivindicaciones en el cual se han hecho cambios que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones al capítulo reivindicatorio fueron las siguientes:

- Las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas de este pliego reivindicatorio.
- Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 corresponden a las anteriores reivindicaciones 12 y 23, respectivamente.
- La reivindicación 3 esta basada en la anterior reivindicación 41.
- Las nuevas reivindicaciones 4 y 5 se encuentran sustentadas en la descripción de la solicitud, así como en la Figura 13.
- Las reivindicaciones 6 a 14 corresponden a las anteriores reivindicaciones 49, 53, 55-57, 60-61, 63-64, respectivamente.
- Las reivindicaciones 15 y 16 son nuevas adiciones. El soporte para la nueva reivindicación 15 está en la página 16, línea 24 de la solicitud tal como fue originalmente presentada. El soporte para la nueva reivindicación 16 se proporciona en la página 16, línea 23 de la solicitud tal como fue presentada.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego reivindica un producto y un procedimiento en los términos sugeridos por su Despacho y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14 y 30 de la Decisión 486.

2.2 NIVEL INVENTIVO

A este respecto, es importante poner de presente que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el

estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el método problema-solución le indica al Examinador que al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión.

Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el mencionado método problema-solución también señala que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos que dentro del mismo campo técnico estén dirigidos a solucionar el mismo problema. Lo anterior, por cuanto estos son los documentos que se presume debieron ser de conocimiento del inventor para a partir de ellos formular su invención. Así los documentos relacionados con otro campo técnico o dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes para estos efectos en la medida que no harían parte del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

De acuerdo con lo anterior, procederemos a indicar las razones por las cuales los documentos citados no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. Veamos:

Ese Despacho afirma que los documentos **D1** y **D2** afectan el nivel inventivo de la presente invención pues considera que los productos y los procedimientos objeto de protección eran conocidos por cualquier persona medianamente versada en el arte en el momento en el que se presentó la solicitud. Así el avance reivindicado en la presente solicitud es obviamente derivado a partir del estado del arte.

1
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que la presente solicitud trata sobre un anticuerpo contra TNF α humano (esto es anti-hTNF α). El anticuerpo murino al que se hace referencia en la solicitud es hTNF40 y los CDR de este anticuerpo son empleados para crear un anticuerpo injertado con CDR usando regiones de estructura humanas. Se toma y se pegila la región Fab de este anticuerpo para crear un producto final que ha sido usado exitosamente en pruebas clínicas. Este producto se conoce como CDP870 (código interno propietario) o certolizumab pegol (el nombre aprobado).

Es de conocimiento para el técnico versado en la materia que, para que un anticuerpo pueda ser usado en terapia, éste debe tener una alta afinidad con el objetivo, tener una larga vida media y un bajo nivel de inmunogenicidad. Por lo general, al ser humanizado por medio de injerto de CDR, el anticuerpo murino pierde afinidad por un factor de diez o mayor.

No evidencia por el contenido doc.

A este respecto, es importante tener claro que (i) la afinidad de un anticuerpo surge debido a los CDR en el anticuerpo que se unen al antígeno; (ii) una molécula de antígeno tiene 6 CDR, tres en cada una de las cadenas pesadas y ligeras; y (iii) aunque los CDR se pueden unir al mismo antígeno, estos pueden tener grandes diferencias. Por lo tanto, la selección de las mismas secuencias de CDR no obvia para una persona versada en el arte.

A=

En este sentido, respetuosamente reiteramos que cada una de las posiciones CDR puede tener uno de 20 aminoácidos posibles. Por consiguiente, aún el CDR más pequeño, el cual tiene una longitud de 5 aminoácidos, podría tener 20^5 combinaciones posibles de aminoácidos. Ciertamente, el técnico en la materia que examine las posibles combinaciones de aminoácidos para llegar a la combinación que tiene una alta afinidad como la que se reivindica en la presente solicitud, está enfrentado a un problema técnico de compleja solución. Por consiguiente, las secuencias de CDR reivindicadas en esta solicitud son inventivas por si mismas y por lo tanto, el anticuerpo hTNF40 también lo es.

precisamente debe por el contenido de la misma

↓
reivindicado en 07

Ahora bien, la nueva reivindicación 1 define al anticuerpo como uno que tiene una región variable de cadena pesada específica y una región variable de cadena ligera específica. En otras palabras, además de estar definida por las secuencias CDR, el objeto de la reivindicación está definido por secuencias estructurales específicas. Ni las secuencias CDR, ni estas secuencias de región variables completas eran obvias.

Con respecto al argumentó del señor Examinador sobre el concepto de desarrollar anticuerpos quiméricos humanizados en el laboratorio y diseñar y alternar secuencias específicas para mejorar su afinidad a la molécula objetivo eran ampliamente conocidas en el estado de la técnica. Respetuosamente ponemos de presente que se han aprobado muy pocos anticuerpos o productos de unión a TNF α humano para uso clínico, tal y como se discute en los artículos a continuación.

CDP870 = hTNF40

Choy *et al.* (documento presentado junto con nuestro memorial de fecha 8/8/97) trata de la fase II de pruebas clínicas para el tratamiento con CDP870 contra la artritis reumatoide. En este documento se realizan comparaciones con otros dos productos de bloqueo de hTNF α en el mercado. Infliximab (un anticuerpo monoclonal quimérico anti-hTNF α) y Etanercept (un constructo G1 de inmunoglobulina humana-receptor TNF soluble p75 humano recombinante).

En este documento se concluye (ver discusión en la página 1137) que CDP870 ofrece una mejor recuperación clínica en los pacientes que el etanercept o infliximab (75% comparado al 60% o 50%) mientras que mantiene una larga vida media y una baja respuesta antigénica. La recuperación clínica es resultante de la afinidad del anticuerpo el cual es el resultado directo de las secuencias de CDR.

Adicionalmente, en un ensayo normalizado L929 de citotoxicidad, el CDP870 demostró ser más efectivo que tanto su anticuerpo matriz hTNF40 como el CDP571 (un anticuerpo revelado anteriormente producido por el Solicitante).

es de CDP870.

Las células L929 son una línea celular murina adherente particularmente sensitiva a la acción citotóxica de TNF α cuando son co-cultivadas con actinomicina D. El TNF α humano produce la muerte de las células L929 por medio de señalización a través de su receptor 55Kd TNF expresado en su superficie. Esta muerte de L929 se manifiesta por una pérdida de adhesión de las células L929 a la placa de cultivo de tejido.

A partir del ensayo, es posible derivar los valores IC90, los cuales representan la concentración del anticuerpo de prueba requerido para inhibir el 90% de los efectos citotóxicos del TNF α . El técnico en la materia comprenderá que un valor *menor* de IC90 corresponde a un anticuerpo de prueba *más potente*. Como se puede apreciar a partir del Anexo 4.4., el CDP870 presenta un valor IC90 contra el TNF α humano de 4 ng/ml, mientras que el valor IC90 para el hTNF40 contra el TNF α humano es de 9 ng/ml. En otras palabras, el CDP870 es **2.25 veces más potente** en este ensayo que el hTNF40. El valor IC90 del CDP571 es de sólo 100ng/ml. Por consiguiente, el CDP870 es **25 veces más potente** que este anticuerpo del estado de la técnica.

Por lo tanto, dada la información proporcionada que muestra la actividad sorprendente del producto reivindicado, queda demostrado que los productos objeto de protección sí representan un avance en la ciencia y dan respuesta a un problema existente de una forma novedosa e inventiva.

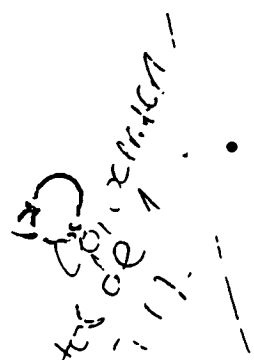
Adicionalmente, habría sido imposible para el técnico versado en la materia llegar al CDP870 tomando al documento D1 como punto de inicio, dado que dicho técnico, por definición, no podría haber conocido la secuencia del anticuerpo hTNF40 *murino* y por consiguiente no habría sugerencias sobre el proceso para humanizar dicho anticuerpo.

Así, el documento D1 menciona únicamente el anticuerpo hTNF40 murino, mas no menciona o sugiere la humanización del hTNF40 como se reivindica en la presente solicitud.

Al
hTNF40
ya
dicho

Técnica conocida por el inventor
T.M.

Lo anterior es una deficiencia de D1 desde el punto de vista de la valoración del nivel inventivo de la presente solicitud dado que como es bien sabido para el técnico versado en la materia, la verdadera razón para humanizar anticuerpos de donante (por ejemplo murinos) es para minimizar la inmunogenicidad. Así, hay dos factores principales que llevarían al técnico en la materia a concluir que el CDP870 sería mucho menos inmunogénico que el hTNF40 cuando se administra a los humanos y estos son los siguientes:

- 
- Aparte de los CDR y de ciertos residuos de estructura (ver página 27, línea 33 y página 31, líneas 3-5 de la especificación), el CDP870 es 100% humano en carácter, mientras que el hTNF40, siendo un anticuerpo murino, no es humano.
 - El CDP870, siendo un fragmento Fab, carece de la región Fc, mientras que el hTNF40, siendo un IgG de extensión completa, posee una región Fc intacta. La región Fc es uno de los constituyentes de la molécula de anticuerpo que se sabe es capaz de producir una respuesta inmunogénica.

Con respecto a D2, respetuosamente reiteramos que dicho documento describe métodos para hacer anticuerpos humanizados que son específicos para TNF α humano y podrían por lo tanto ser considerados como el estado del arte más cercano. Sin embargo, en ninguna parte este documento describe los CDR específicos reivindicados en la solicitud, o discute cómo se pueden producir los mismos.



Este documento enseña una jerarquía de residuos que debe ser cambiada del aceptador al donador con el fin de lograr la mejor afinidad del anticuerpo. Los residuos de estructura que se deben cambiar son dados tanto para la cadena pesada como ligera. Así, se debe tener en cuenta que en ninguna parte de D2 aparece la combinación de los residuos cambiados del aceptador al donador tal y como se menciona en la presente solicitud.

Existen por lo tanto un número de deficiencias en dicha anterioridad que fueron solucionadas por la invención de mí representada en ausencia de cualquier enseñanza del estado del arte sobre el hTNF40 o su forma detallada de producción.

Esperamos que ahora estén en posibilidad de responder el requerimiento oficial. Por favor no duden contactarnos, en caso de que requieran cualquier información adicional.

En vista de lo antes expuesto, no es posible objetar la presente invención con base en los documentos D1 y D2, por cuanto las enseñanzas, expresas o tácitas, del estado del arte, tal y como lo exige el método problema-solución, ni anticipan la materia de la presente invención, es decir, el anticuerpo monoclonal de murino hTNF40; ni dan sugerencia con respecto al efecto inesperado de tal materia, es decir, vida media larga, alta afinidad, baja inmunogenicidad y son particularmente útiles en terapia. Por lo cual no se puede considerar que sean documentos que afecte de algún modo el nivel inventivo de esta invención.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

4. **Anexos:**

- 4.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 11 reivindicaciones;
- 4.2. Formulario para modificaciones;
- 4.3. Recibo por valor de \$103.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
- 4.4. Comparación entre CDP870, hTNF40 murino y CDP571 en el ensayo L929.

Efectos
técnicos
exceden a

1 - Vida media
- Alta afinidad
- Baja inmunogenicidad

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: CELLTECH R&D LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de: Reino Unido. Dirección: 208 Bath Road, Slough, Berkshire SL1 3WE, Reino Unido Domicilio: Berkshire, Reino Unido Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>02.008.005</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de Patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.</u>	
6	Comprobante de pago No. <u>08-10.588</u> Fecha: <u>8 de febrero de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929		

NNJ

REIVINDICACIONES

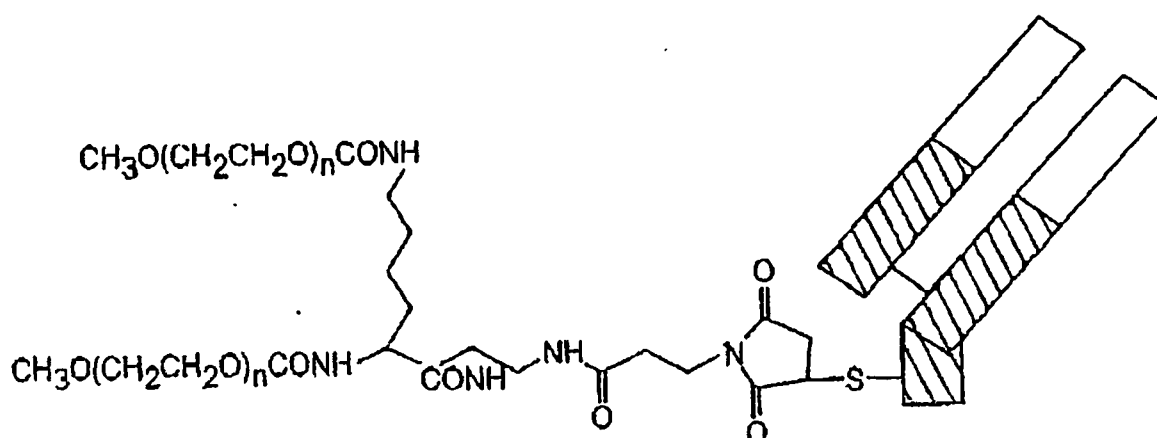
1. Una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera y una cadena pesada en donde la cadena ligera comprende la región variable de cadena ligera hTNF40-gL1 (SEQ ID NO:8) y la cadena pesada comprende la región variable de cadena pesada gh3hTNF40.4 (SEQ ID NO:11).

2. Una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO:113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO:115.

3. Un compuesto que comprende una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO:113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ ID NO:115, que tiene unido a uno de los residuos de cisteína en el extremo C-terminal de la cadena pesada un grupo derivado del lisil-maleimida en donde cada uno de los dos grupos amino del residuo lisil está covalentemente ligado a éste un residuo metoxipoli(etilenoglicol) con un peso molecular de aproximadamente 20,000 Da, de forma tal que el peso molecular total promedio de los residuos de metoxipoli(etilenoglicol) es de aproximadamente 40,000 Da.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el grupo derivado de lisil-maleimida es [1-[[[2-[3-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)-1-oxopropil]amino]etil]amino]-carbonil]1-5-pentanedil]bis(iminocarbonil).

5. Un compuesto que comprende la molécula de anticuerpo de la reivindicación 2 que tiene la fórmula:



en donde n es aproximadamente 420.

6. Una secuencia de ADN que codifica la cadena pesada y/o ligera de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

7. Un vector de clonación o expresión que contiene la secuencia ADN de la reivindicación 6.

8. Un vector de expresión de *E. Coli* de la reivindicación 7 que es pTTO(CDP870).

9. Una célula huésped transformada con el vector de la reivindicación 7 o de la reivindicación 8.

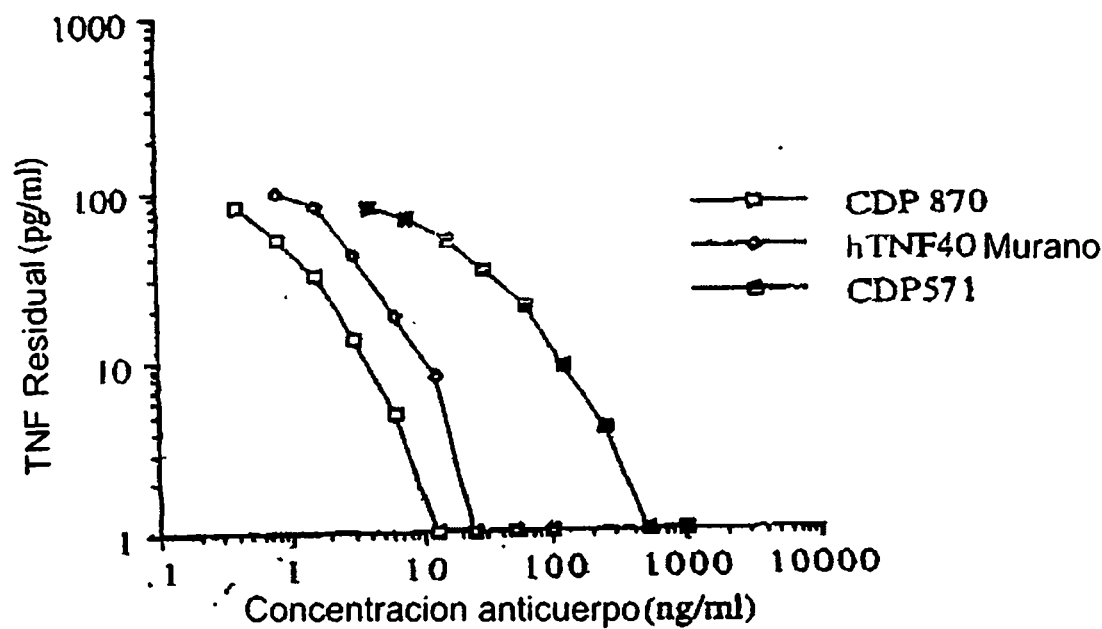
10. Un proceso para la producción de la molécula de anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 9 y aislar la molécula de anticuerpo.

11. Una composición terapéutica o diagnóstica que comprende la molécula de anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, o el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Anexo 4.4. Comparación entre CDP870, hTNF40 murino y CDP571 en el ensayo L929.

El inhibidor TNF α más potente será el que esté graficado más cerca al eje Y y por consiguiente a partir de lo anterior se puede observar que CDP870 es más potente que hTNF40 en el ensayo de L929.

Los puntos son medias de duplicados.



40000Da. The polymer size may in particular be selected on the basis of the intended use of the product. Thus for example where the product is intended to leave the circulation and penetrate tissue, for example for use in the treatment of a tumour, it may be advantageous to use a small
5 molecular weight polymer, for example around 5000Da. For applications where the product remains in the circulation it may be advantageous to use a higher molecular weight polymer, for example in the range 25000Da to 40000Da.

10 As explained above, each polymer molecule in the modified antibody fragment according to the invention is covalently linked to a sulphur atom of a cysteine residue located in the fragment. The covalent linkage will generally be a disulphide bond or, in particular, a sulphur-carbon bond.

15 Particularly useful fragments according to the invention are those wherein two or especially three cysteine residues located in the fragment outside of the variable region domain is each covalently linked through its sulphur atom to a polymer molecule, any other cysteine residue located in the fragment outside of the variable region domain being in disulphide linkage
20 with a second cysteine residue located in the fragment. In these particular fragments the polymer may especially be a synthetic polymer, particularly a polyalkylene polymer such as poly(ethylene glycol) or especially methoxypoly(ethylene glycol) or a derivative thereof, and especially with a molecular weight in the range from about 25000Da to about 40000Da.

25 Where desired, the antibody fragment according to the invention may have one or more effector or reporter molecules attached to it and the invention extends to such modified antibodies. The effector or reporter molecules may be attached to the antibody fragment through any available amino
30 acid side-chain or terminal amino acid functional group located in the fragment, for example any free amino, imino, hydroxyl or carboxyl group.

Effector molecules include, for example, antineoplastic agents, toxins (such as enzymatically active toxins of bacterial or plant origin and
35 fragments thereof e.g. ricin and fragments thereof) biologically active proteins, for example enzymes, nucleic acids and fragments thereof, e.g.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogot3, D.C.,

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicaci3n	02-8005
	Tr3mite	002
	Evento	001
	Actuaci3n	430
	Oficio	5235
	Folios	006

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
V3a Nacional	☐		
V3a PCT (fase nacional)	☒	Cap.I	☒
		Cap. II	☐
No. Sol. Internacional		PCT/GB01/02477	
Fecha de Presentaci3n Internal.		05/06/2001	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripci3n: Folios: 4 a 90 como se radic3 inicialmente.
Folios: 307 a 393 (Seg3n modificaci3n presentada).
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 91 a 105 como se radic3 inicialmente.
Folios: 415 a 421 (Seg3n modificaci3n presentada).
Folios: 463 a 465 (Seg3n modificaci3n presentada).
- 1.3. Figuras: Folios: 106 a 191 como se radic3 inicialmente.
- 1.4. Prioridad: 6/07/2000, Gran Bretaña, GB00138107.
- 1.6 Respuesta del solicitante: Folios: 407 a 441.
Folios: 454 a 462 y 466.

2. Objeto de la invenci3n

T3tulo de la solicitud: "Mol3culas de anticuerpo que tienen especificidad por el factor de necrosis tumoral alfa humano y uso de las mismas".

El objeto de la presente solicitud de patente de invenci3n consiste en la producci3n de un anticuerpo con afinidad y especificidad por el factor de necrosis tumoral humano.

Reivindicación 1: Una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera y una cadena pesada en donde la cadena ligera comprende la región variable de cadena ligera hTNF40-gL1 (SEQ No. 8) y la cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada gh3hTNF40.4 (SEQ. No. 11).

Reivindicación 2: Una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en SEQ No. 113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ. No. 115.

Reivindicaciones 3-5: Un compuesto que comprende una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en SEQ No. 113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ. No. 115, que tiene unido a uno de los residuos de cisteína en el extremo C-terminal de la cadena pesada un grupo derivado de lisil-maleimida en donde cada uno de los grupos amino del residuo lisil está covalentemente ligado a un residuo metoxipoli(etilenoglicol) con un peso molecular de aproximadamente 20.000 Da, de tal forma que el peso molecular total promedio de los residuos metoxipoli(etilenoglicol) es aproximadamente 40.000 Da.

Reivindicación 6: Una secuencia de ADN que codifica la cadena pesada y/o ligera de molécula de anticuerpo de cualquiera de las cláusulas 1-3.

Reivindicaciones 7-8: Un vector de clonación o expresión que contiene la secuencia de ADN de la cláusula 6, que es *E. coli* pTTO(CDP870).

Reivindicación 9: Una célula huésped transformada con el vector de las cláusulas 7 u 8.

Reivindicación 10: Un proceso para la producción de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las cláusulas 1-3 que comprende cultivar la célula de la cláusula 9 y aislar la molécula de anticuerpo.

Reivindicación 11: Una composición terapéutica o diagnóstica que comprende la molécula de la cláusula 1 o 2, o el compuesto de cualquiera de las cláusulas 3-5, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de producir fácil y eficazmente un anticuerpo para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, que pueda ser utilizado repetidamente. Igualmente este anticuerpo debe presentar alta afinidad por el factor TNF α y baja inmunogenicidad en seres humanos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un(os) anticuerpo(s) producidos mediante técnicas in Vitro de última generación con especificidad y afinidad por el TNF α humano.

- El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC C12 N05/013.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio en general carece de concisión y claridad por cuánto:

- 1) La cláusula 1 no define los 6 CDR's del anticuerpo reclamado, que además no cuenta con sustento descriptivo suficiente y no guarda una relación estructural y de actividad probada con el anticuerpo de la cláusula 2;
- 2) La cláusula 2 reclama un anticuerpo, que corresponde con el CDP870, diferente al de la cláusula 1, del cuál sólo se definen 2 de los 6 CDR's;
- 3) La cláusula 6 define una secuencia de ADN de cualquiera de las cláusulas 1-3, introduciendo una falsa dependencia y un imprecisión ya que la cláusula 3 reclama un compuesto; igualmente para la cláusula 10 que reclama un proceso para la producción de un anticuerpo según las reivindicaciones 1-3 y la cláusula 3 solicita un compuesto, adicionalmente para esta reclamación no se identifica nada diferente al proceso conocido en el estado de la técnica para obtención de anticuerpos;
- 4) Se utilizan términos vagos e imprecisos como "*aproximadamente*" (cláusulas 3-5).

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 06/06/2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO9825971	"Monovalent antibody fragments"	18/07/1998
D2	WO92011383	"Recombinant antibodies specific for TNF α "	09/07/1999

5. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 reclama una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera y una cadena pesada en donde la cadena ligera comprende la región variable de cadena ligera hTNF40-gL1 (SEQ No. 8) y la cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada gh3hTNF40.4 (SEQ. No. 11). Adicionalmente la reivindicación 2 solicita una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en SEQ No. 113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ. No. 115; las cláusulas 6-9 los ADN codificantes, los vectores de expresión y clonación y la célula huésped; la cláusula 10 un proceso para la producción de la molécula de anticuerpo de cualquiera de las cláusulas 1-3 que comprende cultivar la célula de la cláusula 9 y aislar la molécula de anticuerpo; y la cláusula 11 una composición terapéutica o diagnóstica que comprende la molécula de la cláusula 1 o 2, o el compuesto de cualquiera de las cláusulas 3-5, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Por otro lado, las cláusulas 3-5 reclaman un compuesto que comprende una molécula de anticuerpo que tiene especificidad para TNF α humano, que tiene una cadena ligera que consiste en la secuencia dada en SEQ No. 113 y una cadena pesada que consiste en la secuencia dada en la SEQ. No. 115, que tiene unido a uno de los residuos de cisteína en el extremo C-terminal de la cadena pesada un grupo derivado de lisil-maleimida en donde cada uno de los grupos amino del residuo lisil está covalentemente ligado a un residuo metoxipoli(etilenoglicol) con un peso molecular de aproximadamente 20.000 Da, de tal forma que el peso molecular total promedio de los residuos metoxipoli(etilenoglicol) es aproximadamente 40.000 Da.

Considerando: 1) que en la solicitud en estudio no se especifica la conformación estructural específica de los anticuerpos reclamados, ni se evidencia un efecto técnico asociado a la misma; 2) que el documento WO9825971 (D1) divulga el anticuerpo recombinante murino hTNF40 y fragmentos Fab del mismo, conjugados y compuestos que los contienen (*página 13 y ejemplo 2*), su método de producción por medio técnicas de variación molecular, transformación de vectores y cultivo de células transformadas con el vector, método además usual para este tipo de desarrollos (*ver p.e. página 5, párrafo 10; página 10, párrafo 15 y el documento en general*); 3) que D1 es el estado de la técnica más cercano y que la única diferencia que se presenta se refiere a la introducción de secuencias específicas en los anticuerpos anti TNF α para humanizar el anticuerpo matriz hTNF40 (por lo demás se divulga iguales procedimientos y productos (compuestos, conjugados, vectores, células huésped)), inclusive D1 enseña compuestos obtenidos por la asociación de fragmentos del anticuerpo a residuos poliméricos (*ver Página 7: Líneas 15-24*), tal como se reclama en la solicitud en estudio; y, 4) que el concepto de desarrollar anticuerpos quiméricos humanizados en el laboratorio, entre los que se encuentran anticuerpos anti-TNF α , y diseñar y alternar secuencias específicas para mejorar su afinidad a la molécula objetivo (*ver WO92011383, D2 (todo el documento)*) era ampliamente conocido en el estado de la técnica, la invención presentada solo puede reconocerse como una alternativa a los anticuerpos presentes en el estado de la técnica al momento de su reclamación.

De esta manera, según el estado de la técnica, siendo el problema técnico persistente, sin evidencia certera del desarrollo estructural del anticuerpo reclamado ni conclusión sobre el efecto técnico del mismo, y teniendo en cuenta que los productos y procedimientos relacionados en la solicitud, especialmente la humanización de anticuerpos, eran del conocimiento de un técnico medio al momento de la invención, el desarrollo reclamado se deriva evidentemente del estado de la técnica y por lo tanto carece de actividad inventiva.

Por todo lo anterior, la materia de las cláusulas 1-11 no cumple con el requisito de nivel inventivo, establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9825971	1-11	Nivel Inventivo
D2	WO92011383	1-11	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En respuesta a los argumentos del solicitante debe puntualizarse lo siguiente:

- 1) Se mantienen las objeciones que por suficiencia de la descripción se realizaron en los conceptos previos No. 8516 y 2164.
- 2) El documento D1 continúa siendo relevante frente a la materia reclamada ya que divulga el anticuerpo matriz hTNF40, del cuál se parte en la solicitud en estudio y teniendo en cuenta que la humanización de anticuerpos murinos era ampliamente conocida en el estado de la técnica al momento de la reclamación de manera que una modificación correspondiente con esta no puede considerarse como un aporte inventivo, máxime sin definición específica de la conformación estructural del anticuerpo que se pretende proteger (6 CDR's). Asimismo, la no divulgación de las secuencias específicas de hTNF40 en D1 no afecta esta relevancia debido que el anticuerpo murino ya se encontraba disponible al momento de la reclamación y todas la técnicas para su caracterización, modificación, fragmentación y humanización, entre otras, eran conocidas por un técnico medio en la materia.
- 3) En este mismo sentido, sin definición específica de la conformación estructural del anticuerpo desarrollado (6 CDR's) no es posible establecer la correspondencia del mismo con los ensayos clínicos aportados; al igual que en la descripción de la presente solicitud en los ensayos clínicos no se enseña la estructura que, en acuerdo con el solicitante, define la afinidad y determina en gran medida la actividad. Adicionalmente, un anticuerpo humanizado bedería ser presuntamente mejor que su anticuerpo matriz murino. En este punto y en razón a lo anterior se mantiene la exclusión de los ensayos clínicos debido a su fecha de publicación posterior como se indico en el concepto No. 2164.
- 4) Por último, tal como se observa en este concepto, se considera que no se ha presentado subsanación total de los requerimientos realizados en los conceptos técnicos No. 8514 y 2164.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 18 MAR 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 897	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202081
------------------------------------	---

769