

As. 116.523

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-042011- -00006-0000

Fecha: 2013-03-11 16:52:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **11 42011-** solicitud de patente de invención a favor de **PIERRE FABRE MEDICAMENT** Título **ANTICUERPOS ANTI-CXCR4 NUEVOS Y SU UTILIZACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER**

**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 22762 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 18 de Diciembre de 2012.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 16 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción. En el presente pliego se ha eliminado cualquier alusión a un proceso de selección, excepción a la patentabilidad, uso o segundo uso, por lo cual consideramos que la materia reivindicada el plenamente patentable. Adicionalmente adjuntamos el recibo de pago relacionado con las reivindicaciones adicionales.

El nuevo pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que el mismo se enfoca en revelar un anticuerpo específico, de la siguiente manera,

1. *Un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo, seleccionado del grupo que consiste de:*

*(a) un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo que comprende,*

*una cadena ligera que comprende: CDR-L1 de secuencia SEQ ID No. 40, CDR-L2 de secuencia SEQ ID No. 2 y CDR-L3 de secuencia SEQ ID No. 41; y*

*una cadena pesada que comprende: CDR-H1 de secuencia SEQ ID No. 44, CDR-H2 de secuencia SEQ ID No. 5 y CDR-H3 de secuencia SEQ ID No. 45; y*

*(b) un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo que comprende,*

*una cadena ligera que comprende: CDR-L1 de secuencia SEQ ID No. 46, CDR-L2 de secuencia SEQ ID No. 47 y CDR-L3 de secuencia SEQ ID No. 41; y*

*una cadena pesada que comprende: CDR-H1 de secuencia SEQ ID No. 48, CDR-H2 de secuencia SEQ ID No. 49 y CDR-H3 de secuencia SEQ ID No. 43.*

De esta manera, el anticuerpo objeto de la presente invención se encuentra debidamente definido por sus seis secuencias de CDR en respuesta a los requerimientos de su Despacho. Tales modificaciones se encuentran debidamente sustentadas por las anteriores reivindicaciones 25 y 26.

En referencia a la expresión "*Un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo*" consideramos que el solicitante se encuentra en todo su derecho de proteger el objeto de la invención de futuras modificaciones triviales por parte de terceros, por lo cual, reivindicar un compuesto derivado o un fragmento funcional del mismo hace parte del alcance de la presente invención toda vez que dichas estructuras se encuentran en capacidad de cumplir con la misma función biológica que el anticuerpo en mención, y por tanto su inclusión corresponde con una práctica completamente válida.

Las reivindicaciones dependientes 5 y 8 refieren en su contenido las secuencias de cadena ligera y cadena pesada del anticuerpo contemplado por la reivindicación 1.

Ahora bien, en referencia a la nueva reivindicación 7, la cual se encuentra dirigida a una modalidad del anticuerpo de la reivindicación 1 en donde dicho anticuerpo es quimérico, consideramos que la misma es completamente clara para el versado en la materia, al tener en cuenta que el desarrollo de anticuerpos quiméricos es ampliamente conocido y que las regiones constantes de origen humano se encuentran disponibles en diversas bases de datos. Por tanto, el versado en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender que tales secuencias pueden ser igualmente usadas sin afectar de manera alguna las propiedades del anticuerpo quimérico reivindicado.

Lo anterior, debido a que el anticuerpo quimérico reivindicado comprende los CDRs definidos por la reivindicación 1, siendo estos los que determinan su especificidad, mientras que las regiones constantes humanas solo previenen que el anticuerpo sea reconocido como extraño por el sistema inmune. Por tanto, el solicitante considera que no existe necesidad alguna de especificar las secuencias de dichas regiones constantes.

En referencia al ácido nucleico objetado, la nueva reivindicación 9 ha sido modificada para revelar un ácido nucleico que codifica los anticuerpos incluidos en las reivindicaciones precedentes.

Ahora bien, nos permitimos incluir que no consideramos necesaria la definición de la célula hospedera en términos de un número de depósito, toda vez que es ampliamente conocido el uso de éste tipo de células para la producción de proteínas en el campo del ADN recombinante. Por tanto, existe una amplia disponibilidad de dichas células, y no existe ningún motivo para limitar las mismas a una única opción.

En lo que se refiere a la composición farmacéutica consideramos que limitar la misma a uno o más ingredientes adicionales específicos sería ir en contra del alcance de la invención, y abrir la posibilidad a terceros para la realización de modificaciones triviales con el fin de no infringir una potencial patente.

Por lo anterior, solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

## **Unidad de invención**

El nuevo pliego reivindicatorio se encuentra dirigido al denominado grupo 2. Así las cosas, consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio cumple con el requisito de Unidad de Invención.

## **Novedad y nivel inventivo**

Partiendo de las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio nos permitimos incluir que ninguna de las referencias D1 y D2 anticipa un anticuerpo tal como el revelado por la reivindicación 1, y por tanto la presente invención debe considerarse novedosa a la luz del arte previo.

Ahora bien, la presente invención brinda anticuerpos específicos que actúan sobre CXCR4 que encuentran plena utilidad en el tratamiento del cáncer, al tener en cuenta que CXCR4 es un receptor para la quimiocina SDF-1 (IL-12) que se encuentra relacionado con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Al respecto, vale la pena hacer claridad en que los anticuerpos anti-CXCR4 conocidos en el arte previo encuentran plena utilidad en el tratamiento del SIDA, pues CXCR4 es ampliamente conocido como un correceptor para el VIH, mientras que en contraste los anticuerpos contemplados por la presente invención se caracterizan por presentar propiedades anti-tumorales. De esta manera, la presente invención corresponde a un avance en el arte previo.

En este sentido, es de alta relevancia incluir como parte del presente memorial que los inventores de los anticuerpos acá reivindicados encontraron que el receptor CXCR4 es capaz de interactuar con otro receptor de quimiocina denominado CXCR2, es decir, identificaron la existencia del heterodímero CXCR4-CXCR2. Partiendo de dicho descubrimiento, se procedió a la identificación de anticuerpos específicos con capacidad de inducir un cambio conformacional en el heterodímero identificado con el fin de evidenciar las propiedades diferenciales de los mismos.

Así, se encontró de manera sorprendente que los anticuerpos generados con dicho fin se caracterizan por mostrar una actividad anti-tumoral mediada por la unión a CXCR4, lo cual corresponde a una propiedad completamente desconocida para los anticuerpos anti-CXCR4 contemplados por el arte previo. En este sentido, la presente invención brinda una

alternativa para el tratamiento del cáncer que es completamente ignorada por cualquier referencia del arte previo.

Ahora bien, en cuanto a las referencias citadas por su Despacho es claro a partir de las enseñanzas de **D1 (Baribaurd F., et. al.)** que el objeto de dicha referencia corresponde a la comprensión de los diferentes tropismos exhibidos por el virus del VIH. De esta manera, D1 establece que los receptores CCR5 y CXCR4 cumplen la función de correceptores, con el receptor primario CD4, para permitir la entrada de diferentes cepas del VIH tipo 1 al interior de las células. Además, dicha referencia incluye que la expresión de los correceptores en mención se conjuga con diferentes factores que encuentran relación con la infección de dicho virus, en donde, la conformación de los mismos hace parte del abanico de hipótesis establecido por los autores.

En este orden de ideas, los autores de D1 procedieron a la generación de una serie de anticuerpos diferentes con el fin de investigar las diferentes conformaciones del receptor CXCR4 mediante la inyección de células murinas 3T que sobre expresan CXCR4 humana (página 8958, columna 2). Por tanto, el señor Examinador puede notar que D1 no hace mención alguna de una co-sobreexpresión de CXCR2 al inyectarse las células 3T, lo cual implica directamente que dichos anticuerpos no presentan la capacidad de interactuar con el heterodímero identificado por los inventores de la presente solicitud.

Así, tal como lo resume la figura 3 de D1, los anticuerpos generados mostraron diversos niveles de unión a diferentes líneas celulares que expresan CXCR4, motivo por el cual los autores concluyeron que la diferencia en el patrón de reactividad fue probablemente debida a las poblaciones antigénicamente diversas de CXCR4 (Página 8960, columna 1), resultado que fue confirmado en células primarias, tales como linfocitos sanguíneos periféricos humanos.

Posteriormente, con el fin de identificar el dominio CXCR4 reconocido por los anticuerpos generados, la referencia D1 establece que se procedió a la creación de una quimera entre los receptores CXCR4 y CXCR2, lo cual implica que se procedió a la fusión entre una parte del receptor CXCR4 y una parte del receptor CXCR2. Al respecto, vale la pena aclarar que a diferencia de un heterodímero, la quimera de D1 corresponde a una única molécula resultado de la fusión de los dos receptores, mientras que el heterodímero del cual se hace mención en la presente solicitud está constituido por dos moléculas, es decir, una molécula de CXCR4 y una molécula de CXCR2.

En este sentido, los resultados de la identificación del dominio de CXCR4 reconocido por los anticuerpos se resumen en la tabla 1 de la referencia D1. Así, por ejemplo, el anticuerpo 4G10 se unió al receptor quimera 4222, el cual contenía el dominio N-terminal de CXCR2 en una estructura del receptor CXR2, mientras que en contraste, la quimera recíproca, denominada 2444, fue reconocida por la totalidad del panel de anticuerpos monoclonales con excepción del anticuerpo 4G10.

De esta manera, las quimeras referidas por D1 permitieron deducir que existen al menos dos conformaciones de CXCR4 en las células T, sin hacerse mención alguna de CXCR2, (Página 8962, columna 2), lo cual explica por qué el VIH se encuentra en capacidad de ingresar a las células T aún en presencia de un anticuerpo anti-CXCR4.

Finalmente, los autores de la referencia D1 centraron su esfuerzo en investigar el mecanismo de la heterogeneidad conformacional del receptor, con el fin de saber si el mismo es debido a una modificación postranslacional, tal como una glicosilación, o mediante la unión a una proteína G. Sin embargo, de acuerdo con la página 8963, los autores lograron excluir la ocurrencia de los factores previamente mencionados como causas de la heterogeneidad antigénica del receptor CXCR4.

Así las cosas, D1 no revela, ni sugiere, en ningún fragmento que el receptor CXCR4 pueda interactuar con el receptor CXCR2, ni mediante un heterodímero ni por ninguna otra vía, y por tanto tampoco contempla que el heterodímero CXCR4/CXCR2 pueda presentar un cambio conformacional. En este sentido, es claro que D1 no puede sugerir la generación de anticuerpos dirigidos contra CXCR4 que puedan afectar la conformación del heterodímero CXCR4/CXCR2, tal como si lo hace la presente invención. Por lo tanto, el normalmente versado en la materia basado en las enseñanzas de D1 no se encontraría en capacidad de llegar a las enseñanzas de la presente invención.

Ahora bien, la referencia **D2 (Carnec X. et. al.)** también enfoca la materia revelada en el papel que desempeña CXCR4 como un correceptor para el VIH, en donde se hace claridad en que CXCR4 es el correceptor más usado por virus con tropismo para las células T. Así, D2 se enfoca en el aspecto relacionado con la interacción entre la proteína viral gp120 y el correceptor CXCR4, para lo cual los autores procedieron a la caracterización de un panel de 7 anticuerpos monoclonales anti-CXCR4 independientes (Página 1390, columna 1).

Por tanto, el señor Examinador puede notar que la referencia D2 no concentra interés alguno en la expresión o unión al receptor CXCR2 humano, pues los autores establecen específicamente el interés sobre la medición de la unión de los anticuerpos anti-CXCR4 al receptor CXCR4.

En este sentido, D2 revela un estudio de la unión de los anticuerpos anti-CXCR4 a células que expresan dicho receptor mediante la incubación de los anticuerpos con células murinas que expresan CXCR4, y la posterior detección y medición de la unión generada aplicando citometría de flujo, concluyendo que los anticuerpos responden diferencialmente, ya que se encontró que algunos perdieron la actividad de unión en presencia de moléculas pequeñas, mientras que otros retuvieron tal actividad (Página 1931, columna 2).

Por tanto, al igual que la referencia D1, D2 ignora por completo la existencia del heterodímero CXCR2-CXCR4 en los ensayos realizados, lo cual se refleja en la conclusión de los autores quienes establecen que los anticuerpos anti-CXCR4 empleados reconocieron diferentes epítomos en el receptor CXCR4, pero que los resultados encontrados se diferencian de los encontrados por D1. Lo anterior, al tener en cuenta que mediante un mapeo de epítomo se encontró que, con excepción de un anticuerpo, todos los anticuerpos ensayados se unieron a epítomos localizados en el bucle extracelular ECL2, lo cual llevó a los autores a establecer una hipótesis relacionada con que todos los anticuerpos que compartan dicho epítomo tendrían la misma actividad en términos de prevenir la entrada del VIH-1 al interior de las células.

Lo anterior se complementa con la siguiente interpretación: "Los anticuerpos monoclonales que reconocen un amplio rango de conformaciones de CXCR4 son los más efectivos en el bloqueo de la unión de gp120 al correceptor", en donde la unión de gp120 a CXCR4 esta mediada en gran parte por las interacciones con el bucle extracelular ECL2.

En este orden de ideas, todas las interacciones proteína-proteína contempladas por D2, se encuentran limitadas a las interacciones CXCR4-gp120, ignorándose por completo la interacción existente entre CXCR4 y CXCR2, y por tanto D2 tampoco se constituye como una referencia que guíe al versado en la materia en la identificación del heterodímero CXCR4-CXCR2, y menos aún en la generación de un anticuerpo monoclonal que genere un cambio conformacional en dicho heterodímero.

Así, al tener en cuenta las enseñanzas de D1 y D2, es claro que los inventores de la presente solicitud fueron los primeros en identificar que el receptor CXCR4 puede interactuar con el receptor CXCR2, y así mismo, fueron los primeros en demostrar que dichos receptores forman un heterodímero, lo cual en definitiva brinda una nueva perspectiva frente al efecto biológico derivado de los anticuerpos anti-CXCR4.

Por tanto, al comprender que D1 y D2 son silenciosos frente a la interacción de CXCR4 y CXCR2, ninguna de estas referencias considera la generación de anticuerpos, o cualquier otra proteína, que pueda generar un efecto sobre tal heterodímero, y por tanto, el normalmente versado en la materia no podría haber llegado a los anticuerpos acá reivindicados, ni al mecanismo mediante el cual los mismos generan su actividad anti tumoral, pues tal como se expresó a lo largo del presente memorial, D1 y D2 se centran en el SIDA, en términos de la entrada del virus el VIH al interior de las células CD4, y no en la función que cumple el receptor CXCR4 en el cáncer.

Así, al tener en cuenta que el mecanismo biológico contemplado por D1 y D2 es sustancialmente diferente, y que de hecho, dichas referencias discrepan en sus resultados, no vemos como el normalmente versado en la materia basado en D1 y D2, solos o en combinación, podría llegar a las enseñanzas de la presente invención de manera obvia. Por tanto, queda demostrado el nivel inventivo de los anticuerpos reivindicados a la luz de D1 y D2.

En conclusión, al haberse definido inequívocamente la estructura de los anticuerpos reivindicados, en términos de sus seis CDRs, y al haberse brindado los argumentos técnicos que defienden el nivel inventivo de la presente invención a la luz de D1 y D2, 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.

### **Solicitud divisional**

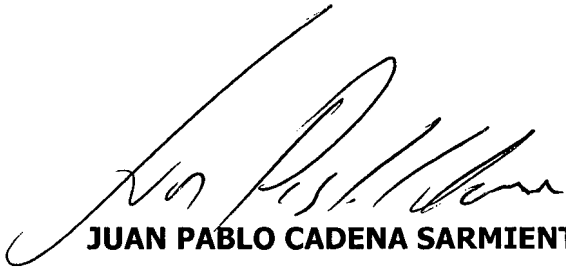
Teniendo en cuenta que la invención fue restringida al grupo II, nos permitimos informar al señor Examinador que procedemos a la presentación de una solicitud divisional, en la cual se presenta un pliego reivindicatorio compuesto por 39 reivindicaciones, para que sea objeto de estudio de su Oficina,



**Anexos**

Nuevo pliego reivindicatorio.

Del Señor Director



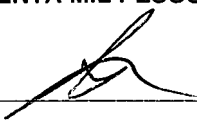
**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

116523

|                                                                                                                                         |                 |                                                                 |              |                                          |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------|---------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br>NIT : 800.176.089-2<br>- / -                                                                |                 |                                                                 |              |                                          |               |
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA    | RECIBO DE CAJA  |                                                                 |              | No. 13 - 003594                          |               |
|                                                                                                                                         |                 |                                                                 |              | Bogotá D.C., Enero 14 de 2013 - 17:10:58 |               |
| 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                                                       | 446244901    | 14/01/2013                               | 34.942.000.00 |
| *** Conceptos Pagados ***                                                                                                               |                 |                                                                 |              |                                          |               |
| CANT.                                                                                                                                   | RENTISTICO      | CONCEPTO                                                        | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO                              |               |
| 6 50005-01-01                                                                                                                           | SOLICITUDES     | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 30.000.00    | 180.000.00                               |               |
|                                                                                                                                         |                 |                                                                 |              | \$180.000.00                             |               |
| =====                                                                                                                                   |                 |                                                                 |              |                                          |               |
| SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***                                                                                     |                 |                                                                 |              |                                          |               |
| Responsable:                                          |                 |                                                                 |              |                                          |               |
| Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____                                                                                         |                 |                                                                 |              |                                          |               |
| 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 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 |                 |                                                                 |              |                                          |               |
| Enero 14 de 2013 - 17:11:17                                                                                                             |                 |                                                                 |              |                                          |               |

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo, seleccionado del grupo que consiste de:
  - (a) un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo que comprende,

una cadena ligera que comprende: CDR-L1 de secuencia SEQ ID No. 40, CDR-L2 de secuencia SEQ ID No. 2 y CDR-L3 de secuencia SEQ ID No. 41; y

una cadena pesada que comprende: CDR-H1 de secuencia SEQ ID No. 44, CDR-H2 de secuencia SEQ ID No. 5 y CDR-H3 de secuencia SEQ ID No. 45; y
  - (b) un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo que comprende,

una cadena ligera que comprende: CDR-L1 de secuencia SEQ ID No. 46, CDR-L2 de secuencia SEQ ID No. 47 y CDR-L3 de secuencia SEQ ID No. 41; y

una cadena pesada que comprende: CDR-H1 de secuencia SEQ ID No. 48, CDR-H2 de secuencia SEQ ID No. 49 y CDR-H3 de secuencia SEQ ID No. 43.
2. Un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es capaz de inhibir la activación de CXCR4.
3. Un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es capaz de inducir cambio conformacional de homodímeros CXCR4.
4. Un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es capaz de inducir cambio conformacional de heterodímeros CXCR4/CXCR2.
5. Un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende,

una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 50, y

una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 51.

6. Un anticuerpo producido por el hibridoma murino presentado en el CNCM, Instituto Pasteur, Paris, en Junio 25 de 2008, bajo el número I-4019.

7. Un anticuerpo, o compuesto derivado o fragmento funcional del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico.

8. Un anticuerpo, o compuesto derivado o fragmento funcional del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende,

una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 66, y

una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 67.

9. Un ácido nucleico aislado, ADN o ARN, que codifica para un anticuerpo, o para un compuesto derivado o fragmentos funcional del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Un vector compuesto por un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9.

11. Una célula huésped que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 10.

12. Un método para producir un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende,

el cultivo en un medio de condiciones de cultivo adecuadas de una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 11; y

la recuperación del anticuerpo, o uno de sus fragmentos funcionales, así producido del medio de cultivo o de las células cultivadas.

13. Una composición que comprende como ingrediente activo un anticuerpo, o un compuesto derivado o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además un anticuerpo anti-tumor diferente de un anticuerpo dirigido contra CXCR4.

15. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, que comprende además un agente citotóxico/citostático, una toxina celular y/o un radioisótopo.
16. Un hibridoma murino presentado en el CNCM, Instituto Pasteur, Paris, en Junio 25 de 2008, bajo el número I-4019.