

Clarke, Mor

COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-017962- -00014-0000

Fecha: 2009-10-01 15:00:12 Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

2529/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 03-17962

Solicitud de patente a nombre de **Centocor Ortho Biotech Inc**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Centocor Ortho Biotech Inc**, domiciliada en Horsham, Penssylvania, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 5930 notificado por fijación en lista el 22 de mayo de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 828 me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 6 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- Reivindicación 2 se ha modificado para reemplazar el término *CDR* por el término "variable". Así las cosas, la nueva reivindicación 2 se refiere a la región variable de la cadena pesada.
- Reivindicación 3 se ha modificado para reemplazar el término *CDR* por el término "variable". Así las cosas, la nueva reivindicación 3 se refiere a la región variable de la cadena ligera.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de patentabilidad, planteadas por el examinador en su concepto técnico, relacionadas con la unidad de la invención.

2. Claridad

El examinador objeta la claridad de la solicitud por considerar que las reivindicaciones 2 y 3 son redundantes. Al respecto el solicitante considera

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

2

necesario subrayar que la región variable tanto de cadena pesada como de cadena liviana de la reivindicación 1 es una secuencia larga que incluye la secuencia completa del marco del anticuerpo reivindicado y dentro de dicha secuencia se encuentran los CDRs 1, 2, 3, 4, 5 y 6, mientras las reivindicaciones 2 y 3 son una limitación a la secuencia reivindicada en 1, toda vez que en dichas reivindicaciones se precisa que el anticuerpo para el cual se desea protección es aquel que tiene exactamente la secuencia de la región variable de la cadena pesada que se representa en la SEQ ID N° 7 o en el caso de la reivindicación 3, el anticuerpo que tiene exactamente la secuencia de la región variable de la cadena liviana que corresponde a la secuencia de identificación SEQ ID N° 8. Siendo así, es claro que las reivindicaciones 2 y 3 no son redundantes y por tanto, el capítulo reivindicatorio es claro.

Q

En cuanto a la falta de claridad de la reivindicación 4, respetuosamente llamamos la atención del examinador sobre el hecho que las secuencias de ácido nucleico comprenden el código que define la relación entre secuencias de tres nucleótidos, llamadas codones, y aminoácidos. Un codón se corresponde con un aminoácido específico y su lectura genera una secuencia de aminoácidos que da lugar a una proteína. Dado que hay 61 codones para 20 aminoácidos, se ha establecido que diferentes codones pueden ser traducidos en el mismo aminoácido. Los diferentes codones que codifican un mismo aminoácido se denominan “sinónimos” y por ello al código se le llama código “degenerado”, lo que significa que contiene redundancias. Sin embargo, esta degeneración no produce ambigüedades en la traducción, ya que cada tripleta sólo codifica un aminoácido. A continuación se encuentra una tabla que indica qué codones codifican cada uno de los aminoácidos:

Ala (A)	GCU, GCC, GCA, GCG	Lys (K)	AAA, AAG
Arg (R)	CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	Met (M)	AUG
Asn (N)	AAU, AAC	Phe (F)	UUU, UUC
Asp (D)	GAU, GAC	Pro (P)	CCU, CCC, CCA, CCG
Cys (C)	UGU, UGC	Sec (U)	UGA
Gln (Q)	CAA, CAG	Ser (S)	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC
Glu (E)	GAA, GAG	Thr (T)	ACU, ACC, ACA, ACG
Gly (G)	GGU, GGC, GGA, GGG	Trp (W)	UGG
His (H)	CAU, CAC	Tyr (Y)	UAU, UAC
Ile (I)	AUU, AUC, AUA	Val (V)	GUU, GUC, GUA, GUG
Leu (L)	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG		
Comienzo	AUG	Parada	UAG, UGA, UAA

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

Ahora bien, dado que es absolutamente claro qué codones codifican cada uno de los aminoácidos y no hay duda sobre que codones debe estar en la secuencia de ácido nucleico para que las secuencia de aminoácidos sea SEQ N°1, SEQ N°2, SEQ N°3, SEQ N°4, SEQ N°5, SEQ N°6, SEQ N°7 o SEQ N°8, para cualquier técnico versado en la materia es absolutamente claro e incluso es una práctica rutinaria para una persona versada en la materia deducir la secuencia de ácido nucleico a partir de una secuencia de aminoácidos conocida pues ellas son correspondientes. Siendo así, no existe razón alguna para afirmar que la reivindicación 4 no sea clara por no haber especificado una sola secuencia de ácidos nucleicos de las posibles secuencias que codifican los anticuerpos monoclonales de las reivindicaciones 1 a 3.

En este orden de ideas, el aporte inicial del solicitante fue obtener la secuencia de aminos ácidos y a partir de ella ha deducido las secuencias de ácidos nucleico. Resulta injustificado que el examinador pretenda que el inventor, quien hizo el esfuerzo para desarrollar los anticuerpos de la invención, limite el alcance de las reivindicaciones a reclamar una única secuencia de ácido nucleico, cuando cualquier persona versada en la materia, que no ha invertido ni tiempo, ni dinero ni conocimientos en el desarrollo de esta invención, podría realizar un pequeño cambio en la secuencia, cambiando codones sinónimos, y hacer uso de su invención sin que el inventor y el solicitante puedan oponerse o hacer uso de la patente.

Respetuosamente, hacemos un llamado al examinador para que comprenda que una proteína, en este caso un anticuerpo, puede ser producida a partir de diferentes secuencias de ácido nucleico que comprendan la secuencia de codones apropiada según la tabla antes mencionada, y que en procura de garantizar el derecho adecuado a quien realmente ha hecho un aporte al estado de la técnica no exija una limitación injustificada que abre la puerta a que terceros que no ha realizado ninguna contribución a la solución de este problema técnico se aproveche y copie la invención para la cual aquí se requiere protección.

3. Nivel inventivo

Respecto a este requisito, el solicitante desea hacer énfasis en que la invención está dirigida a un anticuerpo recombinante monoclonal humano que se une específicamente a ambas alfa V integrinas y que tienen una secuencia de aminoácidos específica en la región de los CDR. En ninguna parte de la información contenida en el estado de la técnica se hace referencia o se sugiere la

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4

existencia de un anticuerpo completamente humano que se una específicamente a ambas integrinas.

Así las cosas, a continuación hacemos una comparación entre la información de D1 y la reportada en la presente solicitud, presentando nuestros argumentos sobre el por qué la invención es inventiva:

1. Las reivindicaciones de esta solicitud están dirigidas a un anticuerpo recombinante monoclonal humano. En D1 no se reporta un anticuerpo humano que presente la secuencia de CDR definida en la reivindicación 1.

El argumento de que a pesar que los 6 CDR de la invención sean diferentes la actividad final de las dos moléculas es la misma realmente no puede ser motivo para que una solicitud sea negada por falta de nivel inventivo. Esto es como pensar que la existencia del lápiz podría haber en su momento ser suficiente para negar la patente del estilografo o del lapicero pues tienen el mismo uso y se comportan igual. El examinador está desconociendo todo el trabajo que significa en el campo técnico obtener un anticuerpo absolutamente diferente a los ya existentes y que funciones uniéndose a ambas integrinas.

Al parecer el examinador solo considera que hay nivel inventivo cuando una invención tiene una ventaja técnica sobre lo divulgado para otra. Sin embargo, la norma es clara en establecer como requisito no la existencia de ventajas o mejoras que exista entre el estado de la técnica y la invención que se reivindica sino el nivel inventivo, entendido como el análisis que permite determinar si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, la invención **hubiese o no resultado obvia o se hubiese o no derivado de manera evidente del estado de la técnica.**

2. Las reivindicaciones están dirigidas a un anticuerpo específico que tiene una secuencia de aminoácidos específica que no ha sido ni divulgada ni sugerida en D1. No ha una ruta sencilla de convertir anticuerpos murinos como los de D1 a anticuerpos humanos con las secuencias específicas de la presente invención.

La conversión de D1 en el anticuerpo de la presente invención no es posible pues simplemente los anticuerpos que acá se divulgan son tan diferentes que toca hacerlos completamente. Siendo así, no hay razón alguna para suponer que una persona versada en la materia tomaría D1 y le realizaría modificaciones y modificaciones hasta llegar a la secuencia definida en la reivindicación 1. Menos aún era factible predecir o derivar de dicha información cual debería ser la secuencia totalmente distinta a D1 que sería

OK

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

5

aceptada por humanos y que se enlazaría específicamente integrinas alfa-v-beta 3 y alfa-V-beta 5.

A la fecha el examinador no ha demostrado por qué o cómo una persona versada en la materia habría empezado a hacer modificaciones sobre la secuencia reportada en D1 al punto de cambiarla completamente para obtener los CDRs mencionados en la presente invención y por qué dicha persona habría pensado o predicho o previsto, en el momento anterior a la fecha de presentación de la solicitud bajo estudio, que entre todas las posibles secuencias que pueden existir justamente la secuencia que el solicitante reivindica sería la secuencia completamente humanizada que también se podría unir específicamente a ambas integrinas.

En procura de hacer más notorio el nivel inventivo, solicitamos al examinador tener en cuenta el contenido de la página 75 del Manual de Patente Andino donde en relación con el análisis de este requisito se indica: *"el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:*

- *¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?;*
- *¿de resolverlo en la forma en que se reivindica?; y*
- *¿de prever el resultado?*

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo."

Considerando los parámetros establecidos en el párrafo anterior es claro que la invención es inventiva pues aún cuando una persona versada en la materia podría haberse planteado el problema, dicha persona **no lo habría** resuelto creando un anticuerpo recombinante monoclonal humano que comprende las secuencias de amino ácidos de los CDRs de cadena pesada SEQ ID No: 1, 2 y 3 y las secuencias de amino ácidos de los CDRs de cadena ligera SEQ ID Nos.: 4, 5 y 6. Además, dicha persona **no habría podido prever** que justo en anticuerpo con estos CDR y no otros podrían enlazarse específicamente a las integrinas alfa-v-beta 3 y alfa-V-beta 5. Dado que dos de las tres respuestas es negativa, la conclusión es que la invención si tiene nivel inventivo.

Es más, una persona versada en la materia que conociera la información de D1 habría considerado que una modificación tan sustancial, que hace que la secuencia reportada en nuestra solicitud sea diferente de todas las otras existentes en el estado de la técnica, lo que originaría sería la pérdida de las propiedades de enlazarse específicamente a las integrinas alfa-v-beta 3 y alfa-V-beta 5, pues cualquier técnico de este campo sabe que la variación en un

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

6

pequeño fragmento del anticuerpo, incluso en algunos casos de un anticuerpo, conlleva a un cambio en la estructura tridimensional del anticuerpo y esto a su vez ocasiona que el enlace ligando-receptor se afecte de manera indeseada, puesto que es sabido en el campo técnico que la relación ligando receptor es muy sensible y se afecta con el menor cambio en la estructura de cualquiera de ellos.

3. La referencia citada solo divulga anticuerpos murino o humanizados derivados del anticuerpo murino, los cuales necesariamente contienen regiones variables murinas o secuencias de la región CDR murina. La presente invención reporta un anticuerpo totalmente humano derivado de un ratón transgénico que contiene transgenes de la región variable y la región constante humana tanto para cadenas pesadas como livianas.

Complementando lo argumentos anteriores, consideramos importante citar el numeral 10.4 del Manual de Patentes Andino, titulado *"Indicios de la existencia de nivel inventivo"*, que establece: *En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:*

- *el carácter inesperado del resultado;*
- *el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;*
- *la sorprendente sencillez de la solución propuesta;*
- *el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;*
- **la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y**
- *el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha".*

Considerando los indicios mencionados en el numeral citado, es claro que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo puesto que posee el indicio de **"la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva"** puesto que la solución aportada es original (el mismo examinador reconoce su novedad), que se aparta del camino conocido (D1 enseñaba a producir anticuerpos murinos humanizados) y abre una vía nueva (la de la producción de anticuerpos humanos que enlazan específicamente a las integritas alfa-v-beta 3 y alfa-V-beta 5 y son producidos mediante ratones transformados con genes humanos).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

7

4. El examinador afirma que una persona versada en la materia podría fácilmente haber llegado a la materia objeto de la presente invención, es decir, a anticuerpo recombinante monoclonal humano que se une específicamente a ambas alfa V integrinas. La obtención de anticuerpos humanos terapéuticamente útiles, que específicamente se unan a las integrinas alfa-v-beta 3 y alfa-V-beta 5, y entonces neutralicen ambas integrinas no fue un logro de la experimentación rutinaria. La inmunización fue realizada sobre un ratón transgénico que tenía genes para anticuerpos humanos. La inmunización fue realizada usando precisamente integrinas alfa-v-beta 3, por consiguiente, a partir de la información de D1 que se limita a anticuerpos humanizados no era predecible que un anticuerpo diferente a D1 sería producido a partir de un Xenoración y que dicho anticuerpo sería capaz de neutralizar tanto integrinas alfa-v-beta 3 como integrinas alfa-v-beta 5 u otras integrinas alfa-v-beta.

Tampoco era predecible que necesariamente un anticuerpo obtenido a partir de Xenoración usando tal procedimiento neutralizaría específicamente ambas integrinas. De hecho muchos, pero muchos anticuerpos obtenidos a partir de ratones no tienen las características deseadas y fue el resultado de los conocimientos científicos del inventor y la serendipia lo que permitió que el anticuerpo con las propiedades buscadas fuera obtenido. Por ejemplo, los inventores realizaron más de 65 fusiones separadas usando varios protocolos de inmunización de dos cepas diferentes de ratones transgénicos (uno en Medarex y otro en Abgenix), incluyendo los protocolos resumidos en la presente solicitud de patente, los resultados mostraron al menos 103 anticuerpos transgénicos humanos que eran reactivos con integrinas alfa-v-beta 3 y/o GpIIb/IIIa y muchos más anticuerpos murinos. *casualidad*

Sólo uno de los anticuerpos obtenidos a partir de todas estas fusiones reunió el criterio de la invención, es decir, ser capaces de neutralizar tanto integrinas alfa-v-beta 3 como integrinas alfa-v-beta 5. Este fue claramente el resultado del azar, dado que muchas de las fusiones realizadas no produjeron anticuerpos apropiados. De hecho, ningún anticuerpo exitoso fue obtenido a partir ratones Abgenix.

Teniendo en cuenta lo expuesto en los párrafos anteriores es un error asumir que los anticuerpos de la presente invención podrían ser fácilmente obtenidos a partir de la información de D1 o de cualquier otro documento del estado de la técnica. Es igualmente probable que uno pueda fallar completamente, lo cual es el resultado natural en muchos ejemplos. De acuerdo con los argumentos presentados, esta invención cumple con la verdadera definición de nivel inventivo. Además, es particularmente impredecible que uno

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

8

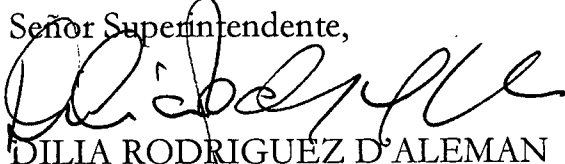
obtendría los anticuerpos particulares que tienes las secuencias que son objeto de las reivindicaciones tal como fueron modificadas.

5. Finalmente, la comparación de los anticuerpos de la referencia citada con los anticuerpos de la presente invención muestra también características diferentes. Como se estableció anteriormente, la afinidad de unión para la integrina alfa-v-beta 5 del anticuerpo de la invención es 5 veces mayor que la del anticuerpo B9 de la referencia ($B9 = 0,11 \text{ nM}$ (página 27) mientras $CNT095 = 0,025 \text{ nM}$ (página 74 de la presente solicitud)). Siendo así, es probable que el epítipo sea diferente y los anticuerpos no tengan las mismas características.

En conclusión, gracias a los argumentos anteriormente mencionados la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y nivel inventivo. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,

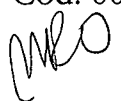


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008



REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo recombinante monoclonal humano que enlaza específicamente integrinas alfa-v-beta 3 y alfa-V-beta 5 caracterizado porque comprende las secuencias de aminoácidos de los CDRs de cadena pesada SEQ ID No: 1, 2 y 3 y las secuencias de aminoácidos de los CDRs de cadena ligera SEQ ID Nos.: 4, 5 y 6. ✓
2. El anticuerpo recombinante monoclonal humano de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además por comprender la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada SEQ ID No. 7. ✓
3. El anticuerpo recombinante monoclonal de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además por comprender la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera SEQ ID No. 8. ✓
4. Una molécula de ácido nucleico recombinante caracterizada porque codifica el anticuerpo monoclonal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Una célula huésped procariótica o eucariótica que comprende un ácido nucleico recombinante de acuerdo con la reivindicación 4. ✓
6. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un anticuerpo recombinante monoclonal de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más portadores o diluentes farmacéuticamente aceptables. ✓