

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-108197- -00004-0000

Fecha: 2013-05-22 16:24:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 6

Re: PI.-F. HOFFMANN- LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS CONTRA LA PROTEÍNA TWEAK HUMANA Y USOS DE LOS MISMOS".-Clase C07K 16/28.- Expediente número 11-108.197.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 26 Febrero de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **3531**, en relación con la claridad del de la Solicitud, la referencia a materia exceptuada de patentabilidad, la presencia de reivindicaciones relativas a usos, la falta de Unidad de Invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este carecería de claridad toda vez que no define de manera adecuada los anticuerpos reclamados, ni las moléculas de ácido nucleico que los codifican o las células huésped que los producen.

A este respecto me permito manifestar que, tomando en consideración estas objeciones, es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio** actualmente presentado, de forma que este se refiera de manera precisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con estas modificaciones me permito resaltar que de ninguna manera se constituyen en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como única finalidad delimitar más claramente el alcance de la invención de acuerdo con las realizaciones preferidas enseñadas a lo largo de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación.

- **Reivindicación 1.** Se ha modificado esta reivindicación de manera que se centra la reclamación únicamente a la variante 21 del anticuerpo TW212 definido por CDR1H de SEC ID nº 22, CDR2H_NPA de SEC ID nº 74, CDR3H de SEC ID nº 24, CDR1L de SEC ID nº 18, CDR2L de SEC ID nº 19 y CDR3L de SEC ID nº 20, tal como es definido dentro de la tabla 3 de la página 16 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicaciones 2 y 3.** Como consecuencia de las limitaciones realizadas en la reivindicación 1, estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 4 (Nueva reivindicación 2).** Se ha restringido la materia reclamada en concordancia con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1, de manera que se hace referencia a la variante humanizada de cadena ligera 212-LC4 de SEC ID nº 58 y variante humanizada de cadena pesada 212-HC6NPA de SEC ID nº 68, correspondientes a la variante 21 del anticuerpo TW212.
- **Reivindicación 5.** Debido a las restricciones realizadas en las reivindicaciones anteriores, esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 6 (nueva reivindicación 3).** Se ha ajustado su dependencia de acuerdo con la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 7 a 9.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 10 (nueva reivindicación 4).** Se ha clarificado que el ácido nucleico reclamado codifica el anticuerpo de la invención, tal como se define en las nuevas reivindicaciones 1 o 2.
- **Reivindicaciones 11 a 13 (nuevas reivindicaciones 5 a 7).** Se ha ajustado su dependencia en concordancia con la nueva numeración.

• **Reivindicaciones 14 a 16.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **7 reivindicaciones**, las cuales se refieren a realizaciones preferidas de la invención que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Ahora bien, en conexión con la reclamación del ácido nucleico que codifica el anticuerpo de la invención, el Señor Examinador señala que la reivindicación 10 (nueva reivindicación 4) no es clara, toda vez que se debe caracterizar dicho ácido nucleico a partir de su secuencia particular de nucleótidos.

A este respecto me permito señalar que dentro del capítulo reivindicatorio modificado se hace referencia específica a que el ácido nucleico de la invención codifica el anticuerpo reclamado, y por lo tanto la reclamación cubre únicamente a aquellos ácidos nucleicos que puedan ser traducidos a dicho anticuerpo.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que para la persona versada en la materia resultaría evidente que el código genético es degenerado y un mismo aminoácido puede ser codificado por más de un codón. De esta forma, para una proteína conocida, existiría más de una posible secuencia de nucleótidos que la codificaría; por ejemplo, una secuencia de 20 nucleótidos podría ser reemplazada por otras 7 secuencias de nucleótidos y todas codificarían la misma secuencia de aminoácidos¹:

Known amino acid sequence	H ₃ N ⁺ --- Gly --- Leu --- Pro --- Trp --- Glu --- Asp --- Met --- Trp --- Phe --- Val --- Arg --- COO ⁻
Possible codons	(5') GGA GGC GGU GGG UUA UUG CUA CUC CUU CUG CCA CCC CCU CCG UGG GAA GAC AUG UGG UUC GUA AGA (3') AGG CGA CGC CGU CGG
	Region of minimal degeneracy
Synthetic probes	UGG GA ^A _G GA ^C _U AUG UGG UU ^C _U GU
	20 nucleotides long, 8 possible sequences

Consecuentemente, **sería una restricción injusta limitar el ácido nucleico reclamado por la presente solicitud a una secuencia particular, toda vez que una variación mínima de esta podría codificar el mismo anticuerpo de la invención y ofrecer las mismas ventajas técnicas, pero quedaría fuera del alcance de la protección.**

¹ David L. Nelson and Michael M. Cox, "Lehninger Principles Of Biochemistry" 5th Edition, Freeman and Company, New York 2008, Página 316.

De manera similar, el Señor Examinador señala que la célula huésped reclamada por la invención debe ser definida como una línea celular particular.

A este respecto me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que para la persona versada en la materia resultaría claro que células comúnmente empleadas dentro del campo de la biotecnología para obtener proteínas exógenas, como lo son por ejemplo *E. coli* o CHO, podrían ser útiles para obtener el anticuerpo de la invención, y que el alcance de reclamación sólo cubija aquellas células particulares que contengan el vector que codifica al anticuerpo de la invención, por lo que la célula huésped reclamada por la presente solicitud no requiere una caracterización adicional para ser descrita inequívocamente.

Es decir, la persona versada en la materia reconocería que no se requiere desarrollar una línea celular particular para poder obtener el anticuerpo que es objeto de la presente solicitud, y por lo tanto, el solicitante no ha realizado este desarrollo, pero si ha diseñado de manera específica el vector que contiene la información genética necesaria para la codificación del anticuerpo de interés y es por medio de la transfección con este vector que se hace la célula hospedera única y distinta de lo que existe en el arte previo.

Por lo tanto, el solicitante busca protección de una célula particular, específica y totalmente definida: aquella que incluye el vector que contiene la información genética necesaria para la codificación del anticuerpo de la invención, lo cual es completamente claro de lo señalado en la reivindicación 10 modificada (nueva reivindicación 4).

En vista de todo lo anterior, y a la luz de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, me permito resaltar que la reclamación del anticuerpo de la invención es ahora clara y concisa, refiriéndose a una molécula particular, adecuadamente definida por la secuencia de sus CDRs, y por lo tanto, dicho capítulo supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3.2. CAPÍTULO DESCRIPTIVO.

En conexión con la descripción de la solicitud, el Señor Examinador asegura que esta no sería suficiente, toda vez que sólo muestra evidencia para la actividad de

ciertos anticuerpos, sin brindar sustento adecuado para el resto de moléculas reclamadas.

A este respecto me permito señalar que, en virtud de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio que fueron expuestas en el numeral anterior del presente memorial, la reclamación se enfoca únicamente en la variante 21 del anticuerpo TW212, la cual está perfectamente identificada en la tabla 3 de la descripción de la solicitud, y de la cual se muestran resultados de ensayos biológicos en los Ejemplos 1 a 8 de las páginas 18 a 25 de la descripción de la solicitud.

Como consecuencia de lo anterior, la descripción de la solicitud brinda soporte adecuado a la materia que es reclamada por el capítulo reivindicatorio modificado, superando completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y ajustándose totalmente a lo estipulado por el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 8, 9 y 14 actualmente presentadas no son patentables dado que refieren a un método de tratamiento.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral 3.1. del presente memorial, dentro del capítulo reivindicatorio modificado las mencionadas reivindicaciones 8, 9 y 14 han sido **eliminadas**, y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio no está de ninguna manera dirigido a métodos de tratamiento.

Por lo tanto me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.

De otro lado, respecto a la reivindicación 7 actualmente en estudio el Señor Examinador señala que se relaciona con usos del anticuerpo de la invención, lo cual no es materia considerada como patentable.

En este sentido me permito resaltar que dentro del capítulo reivindicatorio modificado se ha **eliminado** la señalada reivindicación 7.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado no se refiere de ninguna manera a usos y se enmarca así dentro de lo establecido en los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. UNIDAD DE INVENCION.

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de unidad de invención, toda vez que se referiría a al menos dos conceptos inventivos según sea la estructura del anticuerpo reclamado.

A este respecto me permito señalar que, tal como se discutió en el numeral 3.1 del presente memorial, **el capítulo reivindicatorio modificado centra su reclamación únicamente en la variante 21 del anticuerpo TW-212, el ácido nucleico que codifica este anticuerpo, la célula huésped que lo produce, la composición farmacéutica que lo comprende y el método para obtener dicho anticuerpo.**

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que los compuestos reclamados por la presente solicitud resultarían obvios a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2006/130374 (D1)**, **WO2006/130429 (D2)** y **Y. Chicheportiche, et al Arthritis Res. Current Science, 2002, 4:126-133 (D3)**.

En conexión con lo anterior el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar las enseñanzas de los documentos citados y obtener el anticuerpo de la invención, máxime cuando el documento D3 ya había divulgado anticuerpos anti-TWEAK de hámster que se unen a la forma humana de la proteína.

Sobre este particular me permito señalar que las enseñanzas del arte previo de ninguna manera sugieren un anticuerpo que posea exactamente los mismos CDRs de aquel de la presente invención, tal como es definido por el capítulo reivindicatorio modificado.

De esta forma, sin bien el anticuerpo anti-Tweak P2D10 de D1 a D3 representa el arte previo más relevante para la solicitud en estudio, nada en las enseñanzas de estos documentos sugiere la secuencia particular de variante humanizada de cadena ligera 212-LC4 (SEC ID n° 58) ni de variante humanizada de cadena pesada 212-HC6NPA (SEC ID n° 68) del anticuerpo de la invención, y estas enseñanzas mucho menos permiten predecir las propiedades biológicas mejoradas de dicho anticuerpo que es objeto de la solicitud en estudio.

En este sentido me permito resaltar que el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que en ratones que contienen implantes ortotópicos de célula de tumores de carcinoma renal (RENCA) que soportan la marcación de luciferasa, **el anticuerpo anti-Tweak de la invención, TW212, proporciona una reducción estadísticamente significativa en la actividad de luciferasa del tumor** después de 19 días de dosificación con 5 mg/kg dos veces a la semana, comparado con ratones tratados con vehículo ($p=0.011$). Por su parte después de un tratamiento por 19 días con el anticuerpo anti-Tweak P2D10 de los documentos citados, con la misma dosificación (5 mg/kg dos veces a la semana) **no se produce una disminución significativa en la actividad de luciferasa del tumor ($p=0.14$)**. Así mismo, **se encontró que la diferencia entre la actividad de luciferasa del tumor entre los individuos tratados con cada uno de los dos anticuerpos fue significativa ($p=0.04$)**.

A este respecto me permito señalar que las enseñanzas de los documentos citados de ninguna manera permiten predecir este comportamiento superior en la reducción de la actividad del tumor que produce el anticuerpo de la invención, toda vez que ninguno de D1, D2 o D3 sugiere que una molécula con los CDRs y las variantes de cadena ligera y pesada que posee el anticuerpo que es objeto de la solicitud en estudio podría llegar a tener una respuesta mejorada frente a un tumor.

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados un anticuerpo que posea todas y cada una de las características estructurales de aquel que es objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos que este anticuerpo sería un potente inhibidor de la actividad tumoral, resulta innegable el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto a los documentos citados.

8. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio la reclamación es totalmente clara y concisa, sin hacer referencia a usos o métodos y refiriéndose únicamente a materia que está plenamente sustentada dentro de la descripción y comparte el mismo concepto inventivo, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, me permito resaltar que en el presente memorial se demostró que los documentos citados no permiten obtener de manera evidente a partir de sus enseñanzas un anticuerpo con las características estructurales particulares de aquel que es objeto de la presente invención, y mucho menos brindan herramientas para predecir su comportamiento mejorado frente a la actividad tumoral, por lo que resulta irrefutable que la solicitud en estudio a todas luces conlleva nivel inventivo.

9. Anexo me permito presentar copia de la página **26** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **7** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Reivindicaciones

1. Anticuerpo que se une a TWEAK humana, caracterizado porque comprende CDR1H de SEC ID n° 22, CDR2H de SEC ID n° 74, CDR3H de SEC ID n° 24 y CDR1L de SEC ID n° 18, CDR2L de SEC ID n° 19, CDR3L de SEC ID n° 20.
2. Anticuerpo según la reivindicación 1, caracterizado por una combinación de una secuencia variable de cadena ligera /una secuencia variable de cadena pesada SEC ID n° 58/SEC ID n° 68.
3. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un anticuerpo según las reivindicaciones 1 a 2.
4. Ácido nucleico que codifica un anticuerpo que se une a TWEAK, según la reivindicación 1 o 2.
5. Vectores de expresión caracterizados porque comprenden un ácido nucleico según la reivindicación 4, para la expresión de un anticuerpo que se une a TWEAK de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en una célula huésped procariótica o eucariótica.
6. Célula huésped procariótica o eucariótica que comprende un vector según la reivindicación 5.
7. Método para la producción de un anticuerpo recombinante según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque se expresa un ácido nucleico según la reivindicación 4 en una célula huésped procariótica o eucariótica, y se recupera dicho anticuerpo a partir de dicha célula o del sobrenadante de cultivo celular.