

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

632
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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



04.050.442-00005-0000

RECIBO DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NÚMERO DE RECIBO: 04.050.442-00005-0000
FECHA DE RECIBO: 31 de Mayo de 2004
FOLIOS: 27

Trámite : 002 Evento : 001 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04.050.442
Asunto : Solicitud de patente para: "UN
ANTICUERPO SELECTIVO PARA UN
RECEPTOR DE LIGANDO QUE INDUCE A
APOPTOSIS RELACIONADA CON FACTOR DE
NECROSIS TUMORAL Y USOS DE ESTE"
Solicitante : UAB RESEARCH FOUNDATION
Fecha de solicitud : 31 de Mayo de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 14743 notificado por fijación en lista del 16 de Noviembre de 2007.

2. Mediante el Oficio No. 14743 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad de la solicitud:

3.1 Con relación al capítulo descriptivo su Despacho enuncia en forma resumida lo siguiente:

"El capítulo descriptivo carece de suficiencia al no incluir datos comparativos que permiten establecer las ventajas de la invención sobre el estado de la técnica, ni mostrar una evidencia sobre el efecto técnico sorprendente conferido por la misma....Los datos experimentales y los ensayos relacionan otras moléculas, por lo tanto existen inconsistencias entre la descripción y el capítulo reclamatorio".

Al respecto, mi representada respetuosamente argumenta que no está de acuerdo con lo expuesto por su Despacho, por cuanto, la descripción es clara y cumple a cabalidad con el artículo 28 de la Decisión 486. La presente invención se fundamenta en el hallazgo en cuanto a que los anticuerpos que enlazan al receptor muerto 4 (DR4) o al receptor muerto 5 (DR5) induce apoptosis. Como se mencionó en la descripción página 2 la proteína TRAIL enlaza cinco receptores muertos, dos de los cuales, DR4 y DR5, inducen apoptosis cuando enlazan al TRAIL. Los inventores de la presente solicitud desarrollaron al menos dos anticuerpos, 2E12 y TRA-8, que ligan a DR4 y DR5, respectivamente e inducen apoptosis *in vitro* e *in vivo*. Las reivindicaciones de la presente invención se relacionan con anticuerpos que ligan DR4. Mientras algunos de los ejemplos en la descripción se relacionan a anticuerpos que ligan DR5, al menos los ejemplos 27-29 se relacionan a anticuerpos DR4. El ejemplo 27 describe la producción del anticuerpo DR4.

El ejemplo 28 describe que el anticuerpo DR4 tiene una actividad que induce apoptosis *in vitro* e *in vivo*. El ejemplo 29 describe la actividad del anticuerpo DR4 en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Por lo tanto, los datos experimentales y los ensayos relacionan a las mismas moléculas como las moléculas definidas por las reivindicaciones.

Además, la descripción describe que los anticuerpos DR4 suministrados por medio de la presente descripción difieren del estado de la técnica.

Por lo menos en la página 2, de la descripción se establece que los receptores DR4 y DR5 comparten homología significativa. Como se describió en la descripción esto ha hecho difícil desarrollar anticuerpos específicos para el receptor. Así mismo, como se describió en la descripción página 6, subsiste la necesidad de desarrollar anticuerpos selectivos para cada receptor TRAIL que no solo se una al receptor sino que induzca apoptosis de las células anormales *in vitro* e *in vivo*. Como se describió en la página 5, no se ha reportado ninguna actividad *in vivo*. La presente solicitud describe un anticuerpo DR4 que se une específicamente a DR4 y no se une a DR5, DcR1 o DcR1. Además, como se muestra en las Figuras 19 y 20 y se describió en los Ejemplos 28 y 29, los anticuerpos DR4 suministrados por la presente especificación inducen apoptosis *in vitro* e *in vivo*.

Por lo tanto, la descripción suministra datos que permiten establecer las ventajas de los presentes anticuerpos y los métodos con respecto al estado de la técnica. Por lo tanto, la descripción sí cumple con el Artículo 28 de la Decisión 486.

3.2 Con relación al capítulo reivindicatorio su Despacho establece en forma resumida lo siguiente:

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

Reivindicaciones 1 a 7:

Para la reclamación de un anticuerpo deben incluirse sus características particulares en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones siguientes reclamar de manera dependiente los productos relacionados; en las reivindicaciones 1,5,6 se reclama la invención por medio de resultados esperados y/o actividad buscada.

Reivindicaciones 85-88 con 91-94; 97-100 con 101-104:

Se repite materia en cláusulas únicas ya incluidas en reivindicaciones anteriores.

Se repite grupos de cláusulas para cada cadena pesada o liviana, lo que debe hacerse en un solo grupo de reivindicaciones.

Se utiliza términos imprecisos y vagos (por lo menos, cantidad terapéutica). Se reclama material sin sustento experimental descriptivo.

Las reivindicaciones 11-57 y 60-84 reclaman métodos de tratamiento in vivo e in vitro, materia no patentable en Colombia.

4. Análisis del requisito de Novedad:

Su Despacho enuncia que comparando la solicitud en estudio con el documento WO 9937684 (D1) es evidente que la materia comprendida es igual, ya que el documento D1 divulga un anticuerpo monoclonal de unión a DR4 (resumen), composiciones que lo contienen (capítulo reivindicatorio), el ácido nucleico que lo codifica (capítulo reivindicatorio), el hibridoma que lo produce (capítulo reivindicatorio), los vectores (ejemplo 1), las células que lo contienen (ejemplo 1) y las secuencias de aminoácidos (polipeptidos) que corresponden con el mismo, y un método

de inducción de apoptosis en células mamíferas que los utiliza.

5 Modificación a una solicitud en trámite:

Con el fin de atender a las observaciones de su Despacho y de acuerdo al artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 74 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado, donde se efectuaron las siguientes modificaciones:

Las reivindicaciones 60 a 84 relacionadas con un método terapéutico se cancelaron del capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 11-57 se modificaron de tal forma que se especifica que el método ocurre *in vitro*.

Las reivindicaciones 1, 85, 91, 95 y 101 que ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 1,55, 61, 65 y 78 se modificaron de tal forma que la actividad que induce apoptosis *in vitro* del anticuerpo DR4 se caracteriza por menos del 50% de la viabilidad de la célula objetivo en concentraciones de anticuerpo de aproximadamente 100 ng/ml. Dicha modificación se encuentra sustentada en la Figura 19C de la presente solicitud así como en la memoria descriptiva originalmente presentada.

El Examinador afirma que la reivindicación 1 debe incluir todas las características del anticuerpo reivindicado e incluir las limitaciones citadas en las reivindicaciones 2-7.

Las reivindicaciones se han corregido de tal forma que incluyen las características de las reivindicaciones 3 y 4. La reivindicación 2 se ha cancelado. Además, la reivindicación 1 como se mencionó anteriormente se ha corregido para citar que la actividad que induce apoptosis in vitro del anticuerpo DR4 se caracteriza por menos del 50% de la viabilidad de la célula objetivo en concentraciones de anticuerpo de aproximadamente 100 ng/ml, tal como se muestra en la Figura 19C de la presente solicitud.

Las reivindicaciones 5-7 no se deben incluir en la reivindicación 1 ya que la reivindicación 1 requiere que las células objetivo expresen DR4 humano. Las reivindicaciones 5-7 citan tipos específicos de células que podrían expresar DR4 humano. La característica esencial de las células objetivo se cita en la reivindicación 1. Por lo tanto, la reivindicación 1, tal como se modificó es clara.

Con respecto a la observación de su Despacho en cuanto a que las reivindicaciones no son claras en razón a que se alega que están dirigidas a medios de resultados esperados y no permiten el establecimiento de propiedades nuevas e inventivas del anticuerpo. Al respecto, mi representada argumenta que en el caso de los anticuerpos, los medios de los resultados esperados no permiten el establecimiento de las propiedades inventivas del anticuerpo sobre la técnica anterior. Esto es porque la estructura general de los anticuerpos es bien conocida por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, se conoce que los anticuerpos comprenden dos cadenas pesadas idénticas (H) y dos cadenas

ligeras idénticas (L). Cada cadena comprende una región constante y una región variable. Como se describió en la descripción, las regiones variables de las cadenas H y L de un anticuerpo forman el sitio de unión de antígeno.

Por lo tanto, en razón a que las estructuras de los diferentes anticuerpos son similares, aquellos expertos en la técnica son capaces de distinguir las diferencias entre los anticuerpos si los anticuerpos se definen solo en términos del objetivo al cual ellos se unen. Como se discutió anteriormente, subsiste la necesidad de desarrollar anticuerpos selectivos para cada receptor TRAIL que no solo se una al receptor sino que induzca apoptosis de células anormales *in vitro* e *in vivo*. De hecho, la WO 99/37684, citada por el Examinador y discutida adelante, describe un anticuerpo DR4 que se une a DR5, DcR1 y DcR2 así como también DR4, lo que sustenta que había una necesidad en la técnica anterior de un anticuerpo que se uniera selectivamente a DR4.

Por el contrario, la presente solicitud describe un anticuerpo DR4 que se une específicamente a DR4 y no se une a DR5, DcR1 o DcR2.

Además, como se cita en la reivindicación 1, y como se muestra en las Figuras 19 y 20 y se describe en los Ejemplos 28 y 29, los anticuerpos DR4 suministrados por medio de la presente especificación inducen apoptosis *in vitro* e *in vivo*. La reivindicación 1 define las características de los anticuerpos reivindicados que permite el establecimiento de las propiedades inventivas de los anticuerpos reivindicados sobre la técnica anterior. Por lo tanto, las reivindicaciones son claras.

El Examinador estableció que muchas de las reivindicaciones están duplicadas, por ejemplo, las reivindicaciones 85-88 con las 91-94; y las 97-100 con las 101-104.

Al respecto, mi representada argumenta que las reivindicaciones 85-88 y las 91-94 no están dirigidas a la misma materia objeto. Específicamente, las reivindicaciones 85-88 están dirigidas a ácidos nucleicos que codifican cadenas "pesadas" y las reivindicaciones 91-94 están dirigidas a ácidos nucleicos que codifican cadenas "ligeras". De manera similar, las reivindicaciones 97-110 están dirigidas a cadenas "pesadas" y las reivindicaciones 101-104 están dirigidas a cadenas "ligeras".

En cuanto a la observación de que las reivindicaciones que citan las cadenas pesadas o livianas se deben citar en un grupo de reivindicaciones. Al respecto se modificó el capítulo reivindicatorio de tal forma que se agrupa las reivindicaciones 85-90 y 97-100 y las reivindicaciones 91-96 y 101-104.

El Examinador argumentó que se utilizan términos ambiguos e imprecisos, por ejemplo, cantidad terapéutica, y que a cierta materia objeto reivindicada le faltaba fundamento experimental descriptivo.

Al respecto, mi representada argumenta que la materia objeto de las reivindicaciones se sustenta por los experimentos descritos en la descripción. Además, la frase "cantidad

terapéutica" no es ambigua. Esta frase es bien conocida por aquellos expertos en la técnica por ser la cantidad de un agente que se requiere para tener un efecto terapéutico. Adicionalmente, esta frase se define claramente en la memoria descriptiva originalmente presentada. Por lo tanto, las reivindicaciones no contienen términos ambiguos e imprecisos y las reivindicaciones están soportadas por la evidencia experimental de la descripción.

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio así como los argumentos arriba expuestos se subsanan las objeciones en cuanto a la claridad de la descripción y del capítulo reivindicatorio.

6. Argumentos en favor de la novedad de la presente invención:

Mi representada argumenta que el documento D1 (WO 99/37684) no describe ni sugiere anticuerpos que se unan específicamente a DR4 e induzcan apoptosis de las células objetivo que expresan DR4 *in vitro* en donde la actividad que induce apoptosis se caracteriza por menos del 50% de la viabilidad de la célula objetivo a concentraciones de anticuerpo de aproximadamente 100 ng/ml como se muestra en la Figura 19C de la presente solicitud. Como se muestra en la Figura 3 de la WO 99/37684, a 100 μ g/ml (es decir, a 100 veces la concentración de los anticuerpos reivindicados) los anticuerpos DR4 solo indujeron apoptosis en el 25% de las células, significando que el 75% de las células eran viables. Además, como se mostró en la Figura 6A y se estableció en la

página 27 de WO 99/37684, el anticuerpo DR4, 4H6, mostró reactividad cruzada a DR5 (también conocido como Apo-2), DcR1 y DcR2. En contraste, los anticuerpos de la presente solicitud se unen específicamente a DR4 (es decir, no se unen a DR5, DcR1 y DcR2). Además, en razón a que los anticuerpos de la presente solicitud y los anticuerpos descritos en la WO 99/37684 tienen diferentes efectos fisiológicos, la WO 99/37684 no describe ni sugiere anticuerpos que tengan la misma especificidad de epítipo como los anticuerpos producidos mediante el hibridoma 2E12 como se definió en la reivindicación 8. Por lo tanto, la WO 99/37684 no anticipa de ninguna manera las reivindicaciones de la presente invención.

7 CONCLUSION:

De conformidad con los anteriores argumentos y modificaciones efectuadas, se tiene que la presente invención cumple con el requisito de claridad y con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

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

8. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio con 74 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

642

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13529-841-002-2
MGT\MGT\ID-118385\WPC13529
No. M-2008-118385\MGT

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: UAB RESEARCH FOUNDATION Sociedad constituida y existente bajo las leyes de EL Estado de Alabama, Estado Unidos de América. Dirección: 701 South 20th Street, Suite 1120G, Birmingham, Alabama 35294, Estados Unidos de América Domicilio: Birmingham, Alabama, Estados Unidos de América 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: 04.050.442	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 74 reivindicaciones con el fin de subsanar las observaciones del examen de fondo.</u>	
6	Comprobante de pago No. 08-9,382 Fecha: 4 de febrero de 2008	
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	
MGT		

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal purificado el cual liga específicamente a un receptor DR4 TRAIL humano, en donde dicho anticuerpo, en su forma soluble, tiene una actividad de inducción de apoptosis *in vivo* e *in Vitro* en células objetivo que expresan el DR4 humano, en donde la actividad de inducción de apoptosis *in vitro* se caracteriza por menos de 50% de viabilidad de célula objeto a concentraciones de anticuerpo cerca de 100 ng/ml.

2. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde la célula objetivo es una célula de cáncer.

3. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde la célula objetivo es una célula sinovial de artritis reumatoide.

4. El anticuerpo purificado de la reivindicación 1, en donde la célula objetivo es un linfocito activado.

615

5. Un anticuerpo monoclonal que tiene la misma especificidad epítipo como la del anticuerpo producido por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798.

6. Un anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA3798.

7. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo es humanizado.

8. Un método para inducir apoptosis de manera selectiva en células objetivo que expresan DR4, comprende la etapa de poner en contacto las células objetivo con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 1.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el poner en contacto es *in vitro*.

10. El método de la reivindicación 8, en donde la célula objetivo es una célula de cáncer.

11. El método de la reivindicación 8, en donde la célula objetivo es una célula sinovial de artritis reumatoide.

12. El método de la reivindicación 8, en donde la célula objetivo es un linfocito activado.

13. El método de la reivindicación 8, en donde la célula objetivo es una célula infectada viralmente.

14. El método de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente poner en contacto las célula objetivo con una cantidad terapéutica con un anticuerpo que liga específicamente un receptor DR5 de TRAIL en donde dicho segundo anticuerpo, en su forma soluble, tiene una actividad inductora de apoptosis *in vitro* en células objetivo que expresan el DR5.

15. El método de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico.

16. El método de la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

17. El método de la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de bleomiscina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomiscina, dietilestilbestrol doxorubicina, etopocida, 5-fluorouracil, floxurodina, mefalán, metotrexato, mitomicina, 6

647

mercaptopurina, teniposida, 6-tioguanina, vincristina, y vinblastina.

18. El método de la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico es doxorubicina.

19. El método de la reivindicación 15 en donde el agente terapéutico es paclitaxel.

20. El método de la reivindicación 15, en donde el agente terapéutico es metotrexato.

21. El método de la reivindicación 8, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

22. El método de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

24. El método de la reivindicación 22, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de bleomiscina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomiscina,

dietilestilbestrol doxorubicina, etopocida, 5-fluorouracil, floxurodina, mefalán, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopurina, teniposida, 6-tioguanina, vincristina, y vinblastina.

25. El método de la reivindicación 22, en donde el agente terapéutico es doxorubicina.

26. El método de la reivindicación 22, en donde el agente terapéutico es paclitaxel.

27. El método de la reivindicación 22, en donde el agente terapéutico es metotrexato.

28. El método de la reivindicación 14, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

29. El método de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

30. Un método para inducir de manera selectiva la apoptosis en células objetivo que expresan DR4, que comprende la etapa de poner en contacto las células objetivo con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 7.

31. El método para inhibir la proliferación de células objetivo que expresan DR4, que comprende la etapa de poner en contacto las células con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 1.

32. El método de la reivindicación 30, en donde el poner en contacto se hace *in vitro*.

33. El método de la reivindicación 31, en donde la célula objetivo es una célula de cáncer.

34. El método de la reivindicación 31, en donde la célula objetivo es una célula sinovial de artritis reumatoide.

35. El método de la reivindicación 31, en donde la célula objetivo es un linfocito activado.

36. El método de la reivindicación 31, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con una cantidad terapéutica de un anticuerpo que liga específicamente a un receptor DR5 TRAIL, en donde dicho segundo anticuerpo, en su forma soluble, tiene una actividad inductora de apoptosis *in Vitro* en células objetivo que expresan DR5.

37. El método de la reivindicación 31, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico.

38. El método de la reivindicación 37, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

39. El método de la reivindicación 37, en donde el agente terapéutico es seleccionado del grupo que consiste de bleomiscina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomiscina, dietilestilbestrol doxorubicina, etopocida, 5-fluorouracil, floxurodina, mefalán, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopurina, teniposida, 6-tioguanina, vincristina, y vinblastina.

40. El método de la reivindicación 37, en donde el agente terapéutico es doxorubicina.

41. El método de la reivindicación 37, en donde el agente terapéutico es paclitaxel.

42. El método de la reivindicación 37, en donde el agente terapéutico es metotrexato.

43. El método de la reivindicación 37, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

44. El método de la reivindicación 37, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico.

45. El método de la reivindicación 44, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

46. El método de la reivindicación 44, en donde el agente terapéutico es seleccionado del grupo que consiste de bleomiscina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomiscina, dietilestilbestrol doxorubicina, etopocida, 5-fluorouracil, floxurodina, mefalán, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopurina, teniposida, 6-tioguanina, vincristina, y vinblastina.

47. El método de la reivindicación 44, en donde el agente terapéutico es doxorubicina.

48. El método de la reivindicación 44, en donde el agente terapéutico es paclitaxel.

652

49. El método de la reivindicación 44, en donde el agente terapéutico es metotrexato.

50. El método de la reivindicación 36, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

51. El método de la reivindicación 37, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo

52. Un método para inhibir la proliferación de células objetivo que expresan DR4, comprende la etapa de poner en contacto las células objetivo con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 7.

53. Una composición que comprende una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

54. Una composición que comprende una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 7 y un portador farmacéuticamente aceptable.

55. Un ácido nucleico aislado, que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo monoclonal capaz de ligar el receptor DR4 TRAIL humano y capaz de inducir la apoptosis de

63

una célula humana con receptores DR4 *in vivo* e *in vitro* donde la actividad de inducción de apoptosis *in vitro* se caracteriza por menos de 50% de viabilidad de célula objeto a concentraciones de anticuerpo cerca de 100 ng/ml.

56. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 55, en donde la secuencia de nucleótido codifica la cadena pesada de inmunoglobulina expresada por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798.

57. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 55, en donde la secuencia de nucleótido que codifica la cadena pesada de inmunoglobulina expresada por el hibridoma 2E12 tiene el número de acceso ATCC PTA-3798 con uno o más sustituciones de aminoácido conservativas.

58. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 55, en donde la cadena pesada codificada es humanizada.

59. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 58 y un elemento regulatorio operablemente enlazado a dicho ácido nucleico.

60. Una célula cultivada que comprende el vector de la reivindicación 59.

61. Un polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo capaz de ligar el receptor DR4 TRAIL humano y capaz de inducir la apoptosis de una célula con receptores DR4 humana *in vivo* e *in vitro* en donde la actividad de inducción de apoptosis *in vitro* se caracteriza por menos de 50% de viabilidad de célula objeto a concentraciones de anticuerpo cerca de 100 ng/ml.

62. El polipéptido purificado de la reivindicación 61, en donde la secuencia de aminoácido es la secuencia de aminoácido de la cadena pesada de inmunoglobulina expresada por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798.

63. El polipéptido purificado de la reivindicación 61, en donde la secuencia de aminoácido es el aminoácido de la cadena pesada de inmunoglobulina expresada por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798 con una o más sustituciones de aminoácido conservativas.

64. El polipéptido purificado de la reivindicación 61, en donde la cadena pesada de inmunoglobulina es humanizada.

65. Un ácido nucleico aislado, que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una cadena liviana de inmunoglobulina de un anticuerpo capaz de ligar el receptor DR4 TRAIL humano y capaz de inducir la apoptosis de una célula con receptores DR4 humana *in vivo* e *in vitro* en donde la actividad de inducción de apoptosis *in vitro* se caracteriza por menos de 50% de viabilidad de célula objeto a concentraciones de anticuerpo cerca de 100 ng/ml.

66. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 65, en donde la secuencia de nucleótido codifica la cadena liviana de inmunoglobulina expresada por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798.

67. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 65, en donde la secuencia de nucleótido codifica la cadena liviana de inmunoglobulina expresada por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798 con uno o más sustituciones de aminoácido conservativas.

68. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 65, en donde la cadena liviana codifica es humanizada.

69. El vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 68 y un elemento regulatorio operablemente ligado a dicho ácido nucleico.

70. Una célula cultivada que comprende el vector de la reivindicación 69.

71. Un polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una cadena liviana de inmunoglobulina de un anticuerpo capaz de ligar el receptor DR4 TRAIL humano y capaz de inducir la apoptosis de una célula con receptores DR4 humana *in vivo* e *in vitro* en donde la actividad de inducción de apoptosis *in vitro* se caracteriza por menos de 50% de viabilidad de célula objeto a concentraciones de anticuerpo cerca de 100 ng/ml.

72. El polipéptido purificado de la reivindicación 71, en donde la secuencia de aminoácido es la secuencia de aminoácido de la cadena liviana de inmunoglobulina expresada por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798.

73. El polipéptido purificado de la reivindicación 71, en donde la secuencia de aminoácido es el aminoácido de la cadena liviana de inmunoglobulina expresada por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798 con una o más sustituciones de aminoácido conservativas.

74. El polipéptido purificado de la reivindicación 71, en donde la cadena liviana de inmunoglobulina es humanizada.

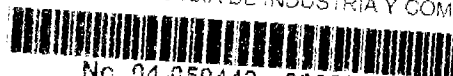
MGT\MGT\ID-118388\WPC13529

658

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442-00005-0000

PAPEL COMERCIAL No. 177-249-2020 NULCREACION
DE MARCA Y LEMA COMERCIAL No. 177-249-2020 NULCREACION
DE MARCA Y LEMA COMERCIAL No. 177-249-2020 NULCREACION

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 9,382
FECHA : FEBRERO 4 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678327	04/02/2008	51,244,000.00

***** 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. _____

Cdo 13529-841-002-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicación	04-50442
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	5253
	Folios	00

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		PCT/US02/35333	
Fecha de Presentación Internal.		01/11/2002	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 175 a 514 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 645 a 659 según modificación de 11/02/2008.
- 1.3. Figuras: Folios: 536 a 585 como se radicó inicialmente.
- 1.4. Prioridad: 01/11/01, Estados Unidos, US60/346,402.
- 1.5. Rta. del Solicitante: Folios: 633 a 644.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Un anticuerpo selectivo para un receptor de ligando que induce a apoptosis relacionada con factor de necrosis tumoral y usos de este".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en un anticuerpo capaz de ligar específicamente un receptor de ligando (TRAIL) que induce apoptosis

660
661

relacionado con el TNF; el anticuerpo es monoclonal e induce apoptosis *In-vivo* e *In-vitro* en células que expresan este receptor tipo simple.

Reivindicaciones 1- 7: Un anticuerpo monoclonal purificado del hibridoma ATCC 3798 y humanizado, que liga específicamente a un receptor DR4 TRAIL humano, en donde dicho anticuerpo, en su forma soluble, tiene una actividad de inducción de apoptosis *In vivo* e *In vitro* en células objetivo que expresan el DR4 humano a una concentración de anticuerpo de 100 ng/dL con menos de un 50% de viabilidad celular.

Reivindicaciones 8-52: Método de inducir apoptosis selectiva *In vivo* e *In vitro* en células que expresan DR4 por medio del anticuerpo de la cláusula 1 ó 7 en conjunto con otros agentes terapéuticos.

Reivindicaciones 53-54: Composición que comprende una cantidad terapéutica del anticuerpo de la cláusula 1 ó 10.

Reivindicaciones 55-58: Ácido nucleico aislado que comprende la secuencia de nucleótido que codifica una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo monoclonal capaz de ligarse a DR4 TRAIL e inducir apoptosis.

Reivindicación 59: Vector que contiene el ácido nucleico de la cláusula 58.

Reivindicación 60: Célula cultivada que comprende el vector de la cláusula 59.

Reivindicaciones 61-64: Polipéptido purificado que comprende la secuencia de aminoácidos de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo capaz de ligarse a DR4 TRAIL humano e inducir apoptosis.

Reivindicaciones 65-68: Ácido nucleico aislado que comprende la secuencia de nucleótido que codifica una cadena liviana de inmunoglobulina capaz de ligarse a DR4 TRAIL e inducir apoptosis.

Reivindicación 69: Vector que contiene el ácido nucleico de la cláusula 68.

Reivindicación 70: Célula cultivada que comprende el vector de la cláusula 69.

Reivindicaciones 71 - 74: Polipéptido purificado que comprende la secuencia de aminoácidos de una cadena liviana de inmunoglobulina de un anticuerpo capaz de ligarse a DR4 TRAIL humano e inducir apoptosis.

El problema planteado en esta solicitud es el potencial terapéutico de los receptores TRAIL y la necesidad consecuente de moléculas que lo activen.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo que reconoce el receptor DR5 y que induce apoptosis en las células objetivo.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC C07K.

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) Se realiza la reclamación del anticuerpo objeto de la invención y sus productos relacionados por medio de resultados esperados y/o actividad buscada y/o relación con otras moléculas, todas estas que no permiten establecer las propiedades específicas de los mismos que podrían conferirle novedad e inventiva (cláusulas 1-7); igualmente, los desarrollos derivados del anticuerpo objeto de la invención se reivindican de manera independiente, de tal forma que los ácidos nucleicos y los polipéptidos solicitados pueden corresponder a los de cualquier anticuerpo anti DR4;
- 2) La definición de un anticuerpo debe realizarse únicamente a partir de sus características esenciales y específicas, es decir según las secuencias concretas de los CDR's de sus cadenas pesadas y livianas que han sido desarrolladas por el solicitante o según el hibridoma que los produce, luego de manera dependiente se pueden solicitar los desarrollos relacionados (ADN codificante, polipéptido correspondiente, compuestos que lo contienen, vectores y células de expresión); la reclamación actual no corresponde con esto (cláusulas 1-74);
- 3) Se utilizan términos imprecisos y vagos como "*por menos de 50%*" (cláusulas 1, 55, 61, 65, 71);
- 4) Se reclama materia más amplia que la divulgada en la descripción, existiendo una inconsistencia con la misma.

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

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 8-52 reclaman un método para inducir apoptosis de manera selectiva en células objetivo que expresan DR4 que comprende la etapa de poner en contacto dichas células objetivo con una cantidad terapéutica de los anticuerpos de la cláusulas 1 y 7 y otros agentes terapéuticos, lo que corresponde en sí con un método terapéutico para tratamiento de humanos o animales, y que según la norma comunitaria estos métodos de tratamiento están excluidos de patentabilidad se considera que la materia reclamada en estas cláusulas no puede ser patentada.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido en el artículo 20 de la Decisión 486 el contenido de las citadas reivindicaciones deberá excluirse.

5. 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 - 01/11/2001.

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	WO9937684	"Antibodies to death receptor 4 (DR4) and uses thereof"	29/07/1999

6. **Análisis de patentabilidad** (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

Las reivindicaciones 1- 7 reclaman un anticuerpo monoclonal purificado del hibridoma ATCC 3798 y humanizado, que liga específicamente a un receptor DR4 TRAIL humano; también se solicita una composición que comprende una cantidad terapéutica del dicho anticuerpo con un portador farmacéuticamente aceptable (cláusulas 53-54).

Igualmente se reivindican (cláusulas 55-58 y 65-68) ácidos nucleicos aislados que comprenden las secuencias de nucleótido que codifican las cadenas pesadas y livianas de inmunoglobulinas de anticuerpos monoclonales capaces de ligarse a DR4 TRAIL e inducir apoptosis, los vectores que los contienen (cláusulas 59 y 69), las células cultivadas que expresan dichos vectores (cláusulas 60 y 70) y polipéptidos purificados que comprenden las secuencias de aminoácidos de cadenas pesadas y livianas de inmunoglobulina de anticuerpos capaces de ligarse a DR4 TRAIL humano e inducir apoptosis (cláusulas 61-64 y 71-74).

Comparando la solicitud en estudio con el documento WO9937684 (D1) es evidente que la materia comprendida es igual, ya que el documento D1 divulga un anticuerpo monoclonal de unión específica a DR4 con actividad apoptótica [*resumen*], composiciones que lo contienen [*capítulo reivindicatorio*], el ácido nucleico que lo codifica [*capítulo reivindicatorio*], el hibridoma que lo produce [*capítulo reivindicatorio*], los vectores que contienen su ácido nucleico [*ejemplo 1*], las células que expresan dicho vector [*ejemplo 1*], y las secuencias de aminoácidos (polipéptidos) que corresponden con el mismo [*II. Compositions and methods of the invention*].

En consecuencia ya existía en el estado de la técnica un desarrollo con todos los elementos técnicos esenciales reclamados por la solicitud en estudio; es decir que, el concepto de desarrollar un anticuerpo para inducción de apoptosis en células objetivo específico para DR4 y los productos asociados al mismo (ADN que codifica sus cadenas pesadas y livianas, los vectores y células de expresión y las composiciones que lo contienen) era previamente conocido y por lo tanto no puede concebirse como novedoso.

De esta manera y de acuerdo con lo anterior el anticuerpo reclamado no puede ser considerado como nuevo y por lo tanto no cumple con el requisito de novedad establecido en el artículo 16 de la Decisión 486.

7. **Conclusión:**

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9937684	1-74	Novedad

8. **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

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

- 1) A la luz de la naturaleza biológica de los anticuerpos y sus características principales de especificidad y afinidad, que dependen directamente de una

conformación estructural determinada, no se considera válido afirmar que para un técnico versado en la materia es posible diferenciar entre variados anticuerpos según su actividad. La estructura molecular específica de estas glucoproteínas y de manera puntual de la conformación de las regiones de complementariedad de sus cadenas pesadas y livianas, es la responsable de su actividad. Consecuentemente, diferentes anticuerpos de actividad común conocida difieren en su estructura molecular y por ende en su afinidad a la molécula objetivo y actividad buscada; son precisamente cambios sutiles estructurales los que diferencian a estas moléculas y tratándose de cambios a nivel molecular no es posible que un experto en la materia pudiera dilucidarlos o advertirlos únicamente en conocimiento de la actividad buscada.

- 2) El documento D1 continua siendo relevante respecto a la novedad de la materia reclamada ya que las características estrictamente definitorias del anticuerpo (los CDR's específicos del anticuerpo 2E12 o el hibridoma que lo produce) no se reclaman como esenciales;
- 3) Los ejemplos enunciados no demuestran la especificidad anti-DR4, no cruzada con DR5 y/o DcR1 del anticuerpo 2E12, ni si actividad *in vivo* (los ensayos exhibidos corresponden con experimentación *in vitro*) y tampoco su superioridad sobre los anticuerpos presentes en el estado de la técnica al momento de su reclamación (ver, además de D1, p.e. Chuntharapai et. Al, 15 abril de 2001, The Journal of Immunology);
- 4) De esta manera y como se observa en este concepto se considera que no se ha presentado subsanación total de los requerimientos realizados en el concepto técnico No. 2183.

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 _____

CONCEPTO TÉCNICO No. 894	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202081
------------------------------------	---

7/10/01