

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI'
CARRERA 4 No.
BOGOTÁ 8, COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442- -00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTLIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RLSPUESTAREQUL Folios: 22

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04050442
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: Mayo 31 de 2004.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 1366 notificado por fijación en lista del 5 de Febrero de 2010. Mediante memorial radicado el 3 de mayo de 2010 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 1366 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 siguiente manera:

3. De la solicitud de patente.

Su Despacho enuncia:

- "El método de las cláusulas 6 y dependientes se encuentran redactadas de forma tal que no excluyen la posibilidad de realizar la etapa de poner en contacto las células con una cantidad terapéutica del anticuerpo reivindicado dentro del cuerpo del paciente. Por esta razón, dichas cláusulas están exentas de patentabilidad por considerarse que abarcan un método de tratamiento. Para que lo anterior sea consistente con los argumentos del solicitante, dichas cláusulas deberían especificar que la etapa se realiza *in vitro* como si ocurre en

702
701

la cláusula 7 y hacer que las demás reivindicaciones dependan de esta".

- "La reivindicación 61 obedece a un polipéptido purificado que puede presentar "una o más" sustituciones de aminoácido conservativas. Esta reivindicación no define claramente la secuencia del polipéptido debido a que implica la posibilidad de realizar múltiples sustituciones que no están definidas y que no necesariamente fueron desarrolladas por la solicitud".
- "Las reivindicaciones 6, 8 a 29, 31 a 50 involucran un método para inducir apoptosis de manera selectiva o la inhibición de la proliferación en células objetivo que expresan DR4 que comprende poner en contacto las células objetivo con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 1. Dado que el método de las reivindicaciones analizadas contempla poner en contacto células objetivo con el anticuerpo en cuestión, pero no especifica que sea in vitro, este puede llevarse a cabo in vivo en células cancerosas en un paciente, por tanto dicho método no puede ser considerado patentable".

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea señalar lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 70 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- Se ha revisado nuevamente la redacción del capítulo reivindicatorio, de acuerdo con las sugerencias del Señor Examinador, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma.
- En las reivindicaciones 6, 28, 29 y 50 se ha especificado que la etapa de poner en contacto las células con una cantidad terapéutica del anticuerpo reivindicado se realiza in vitro. De tal manera que, la objeción formulada a este respecto tanto a estas reivindicaciones como a sus dependientes (8 a 27 de la reivindicación 6 y 31 a 49 de la reivindicación 29), en las cuales dicha modificación se debe tener como incorporada, se debe tener por superada.
- En la reivindicación 61 se ha reemplazado la expresión "una o más sustituciones de aminoácido conservativas" por "una o dos sustituciones de aminoácido conservativas". De tal manera que

ahora dicha reivindicación (nueva reivindicación 59) ahora define de manera la secuencia del polipéptido y por tanto la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

- Las reivindicaciones 7 y 30 han sido eliminadas, de tal manera que el nuevo pliego reivindicatorio esta constituido por 70 reivindicaciones.

Así entonces, con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, es claro que quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego es claro, conciso y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. Asimismo, debido a que en el nuevo pliego reivindicatorio se especifica que la etapa de poner en contacto las células con una cantidad terapéutica del anticuerpo reivindicado se realiza *in vitro*, se excluye la posibilidad de realizar dicha etapa dentro del cuerpo de un paciente y por tanto la materia acá reivindicada no se encuentra ahora incurso dentro de las excepciones de patentabilidad y debe ser considerada patentable.

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la prerrogativa otorgada a ese Despacho en el artículo 45 de la Decisión 486 en el sentido de requerir dos o más veces al solicitante para que aclare o complemente su solicitud de patente.

4. Nivel inventivo.

Su Despacho enuncia:

- "La única diferencia es que esta solicitud menciona un hibridoma distinto al obtenido en D1, pero este no concede un efecto técnico inesperado porque posee la misma función y estructura para la unión específica a DR4 así como la capacidad de inducción de apoptosis".
- "El problema técnico planteado en esta solicitud que era de obtener anticuerpos que reconozcan y activen los receptores TRAIL, se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que los aminoácidos de los péptidos y nuevas formas de hibridomas que reconozcan DR4 reivindicados son evidentes para una persona medianamente versada en la materia".

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo indica:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

La obligatoriedad de este Manual no reside en su fuerza normativa intrínseca sino en que el mismo es mencionado por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en reiterada jurisprudencia cuando interpreta estas normas de la Decisión 486 y por ende, cuando establece cómo debe adelantarse el estudio de nivel inventivo de una invención.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el carácter vinculante que tienen las interpretaciones prejudiciales del Tribunal para el Consejo de Estado y el hecho de que éste último revisa la legalidad de las decisiones adoptadas por su Despacho, consideramos que dicho Manual si resulta relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente invención.

Así entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

A este respecto, consideramos pertinente poner de presente la cita del

705
700

tratadista GOMEZ SEGADÉ, mencionada por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en la sentencia proferida, dentro del Proceso No. 26-IP-99, el 23 de julio de 1999, en relación con el significado que la doctrina y la jurisprudencia le han dado a la característica de nivel inventivo.

"Tal y como lo establece GOMEZ SEGADÉ (obra citada) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituyen "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica.".

Teniendo en cuenta el anterior planteamiento sobre lo que debe considerarse nivel inventivo, podemos concluir que una invención solamente cumplirá con este requisito cuando la misma haya resultado a través de estudio y experimentación (investigación) y constituya un adelanto tecnológico, materializado en un resultado inesperado (mejorado) y además no evidente para alguien del oficio normalmente versado en la materia.

De conformidad con lo anterior, se expone a continuación el por qué la presente invención posee nivel inventivo frente al documento D1. Veamos:

Los anticuerpos de la presente solicitud poseen un beneficio técnico inesperado en comparación con los anticuerpos revelados en D1. Específicamente, el anticuerpo 2E12 de la presente solicitud se une selectivamente a DR4 e induce la apoptosis de células que expresan DR4 tanto in vitro como in vivo (ver los ejemplos 28 y 29 en las páginas 142-143 de la solicitud internacional), mientras que, los anticuerpos 4E7.24.3 y 4H6.17.8 de D1 solamente inducen la apoptosis in vitro (Ver ejemplo 3), y el anticuerpo 4H6.17.8 se une a Apo-2(DR5), así como a DR4 (ver ejemplo 6).

Adicionalmente, los anticuerpos de la presente invención presentan una mayor actividad de inducción de apoptosis a concentraciones de anticuerpo significativamente menores que las concentraciones de los anticuerpos 4E7.24.3 y 4H6.17.8 revelados en D1. En particular, el anticuerpo 2E12 induce la apoptosis en más del 90% de las células a una concentración de 1 µg / ml (Ver ejemplo 28 y la Figura 19C), mientras que los anticuerpos 4E7.24.3 y 4H6.17.8 de D1 inducen la apoptosis de aproximadamente el 25% de las células a una concentración de 100 µg / ml (ver figura 3 de D1). De tal manera que, el anticuerpo acá reivindicado es capaz de inducir en una cantidad significativamente mayor la apoptosis de las células y en una concentración 100 veces menor que la concentración empleada con los anticuerpos de D1.

Así entonces, teniendo en cuenta que el anticuerpo acá reivindicado no es anticipado por el documento D1 citado por su Despacho y dicho documento no enseña ni sugiere que el anticuerpo acá reivindicado presentaría una actividad de inducción de apoptosis mejorada, es claro que a partir de dicho documento no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la materia de invención revelada en la presente solicitud. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente caso es D1.

5. Visto lo anterior, atentamente solicito a ese Despacho tener en cuenta los argumentos arriba mencionados, de tal forma que al efectuar un examen de patentabilidad riguroso y de conformidad con las disposiciones del Manual para el Examen de Solicitudes de patente, se advierta el nivel inventivo de la materia reivindicada en la presente solicitud toda vez que el documento D1 no anticipa las características técnicas del anticuerpo reivindicado en la presente solicitud y/o su efecto mejorado. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación u aclaración adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

6. Anexos.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 70 reivindicaciones.
- Formulario de modificaciones.
- Recibo por concepto de 60 reivindicaciones adicionales a la décima reivindicación.

Señora Directora,

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. N° 35.456.344
T.P.A. No. 23.555

COLO-13529-841-002-2

•MGM\MGM\ID-172290\WPC13529
No. M-2010-172290\MGM



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

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 del Estado de Alabama, Estados 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: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>																																
4	Número de expediente: <u>04.050.442</u>																																	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 70 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.																																	
6	<table><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-32.520</u></td><td>Fecha:</td><td><u>26 de abril de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-34.556</u></td><td>Fecha:</td><td><u>4 de mayo de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-40.391</u></td><td>Fecha:</td><td><u>19 de mayo de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-42.112</u></td><td>Fecha:</td><td><u>24 de mayo de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-44.071</u></td><td>Fecha:</td><td><u>31 de mayo de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-44.075</u></td><td>Fecha:</td><td><u>31 de mayo de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-44.076</u></td><td>Fecha:</td><td><u>31 de mayo de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-44.077</u></td><td>Fecha:</td><td><u>31 de mayo de 2010</u></td></tr></table>		Comprobante de pago No.	<u>10-32.520</u>	Fecha:	<u>26 de abril de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-34.556</u>	Fecha:	<u>4 de mayo de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-40.391</u>	Fecha:	<u>19 de mayo de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-42.112</u>	Fecha:	<u>24 de mayo de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-44.071</u>	Fecha:	<u>31 de mayo de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-44.075</u>	Fecha:	<u>31 de mayo de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-44.076</u>	Fecha:	<u>31 de mayo de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-44.077</u>	Fecha:	<u>31 de mayo de 2010</u>
Comprobante de pago No.	<u>10-32.520</u>	Fecha:	<u>26 de abril de 2010</u>																															
Comprobante de pago No.	<u>10-34.556</u>	Fecha:	<u>4 de mayo de 2010</u>																															
Comprobante de pago No.	<u>10-40.391</u>	Fecha:	<u>19 de mayo de 2010</u>																															
Comprobante de pago No.	<u>10-42.112</u>	Fecha:	<u>24 de mayo de 2010</u>																															
Comprobante de pago No.	<u>10-44.071</u>	Fecha:	<u>31 de mayo de 2010</u>																															
Comprobante de pago No.	<u>10-44.075</u>	Fecha:	<u>31 de mayo de 2010</u>																															
Comprobante de pago No.	<u>10-44.076</u>	Fecha:	<u>31 de mayo de 2010</u>																															
Comprobante de pago No.	<u>10-44.077</u>	Fecha:	<u>31 de mayo de 2010</u>																															

708
707

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.
- ☒ Comprobante de pago por 60 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ FIRMA: Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

MGM

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, caracterizado porque el anticuerpo tiene la misma especificidad epítipo como la del anticuerpo producido por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798.
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.
5. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo es humanizado.
6. Un método para inducir apoptosis de manera selectiva en células objetivo que expresan DR4, comprende la etapa de poner en contacto *in vitro* las células objetivo con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 1.
7. El método de la reivindicación 6, en donde la célula objetivo es una célula de cáncer.
8. El método de la reivindicación 6, en donde la célula objetivo es una célula sinovial de artritis reumatoide.
9. El método de la reivindicación 6, en donde la célula objetivo es un linfocito activado.
10. El método de la reivindicación 6, en donde la célula objetivo es una célula infectada viralmente.
11. El método de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente poner en contacto las células 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.

340
709

12. El método de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

14. El método de la reivindicación 12, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de bleomicina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomiscina, dietilestilbestrol doxorubicina, etopocida, 5-fluorouracil, floxurodina, mefalán, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopurina, teniposida, 6-tioguanina, vincristina, y vinblastina.

15. El método de la reivindicación 12, en donde el agente terapéutico es doxorubicina.

16. El método de la reivindicación 12 en donde el agente terapéutico es paclitaxel.

17. El método de la reivindicación 12, en donde el agente terapéutico es metotrexato.

18. El método de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

19. El método de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

21. El método de la reivindicación 19, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de bleomicina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomiscina, dietilestilbestrol doxorubicina, etopocida, 5-fluorouracil, floxurodina, mefalán, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopurina, teniposida, 6-tioguanina, vincristina, y vinblastina.

22. El método de la reivindicación 19, en donde el agente terapéutico es doxorubicina.

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

74
710

24. El método de la reivindicación 19, en donde el agente terapéutico es metotrexato.

25. El método de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

26. El método de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

27. Un método para inducir de manera selectiva la apoptosis en células objetivo que expresan DR4, que comprende la etapa de poner en contacto *in vitro* las células objetivo con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 5.

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

29. El método de la reivindicación 27, en donde la célula objetivo es una célula de cáncer.

30. El método de la reivindicación 27, en donde la célula objetivo es una célula sinovial de artritis reumatoide.

31. El método de la reivindicación 27, en donde la célula objetivo es un linfocito activado.

32. El método de la reivindicación 27, 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.

33. El método de la reivindicación 27, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico.

34. El método de la reivindicación 27, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

35. El método de la reivindicación 33, en donde el agente terapéutico es seleccionado del grupo que consiste de bleomicina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomiscina, diotilestilbestrol doxorubicina, etopocida, 5-fluorouracil, floxurodina, mefalán, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopurina, teniposida, 6-tioguanina, vincristina, y vinblastina.

36. El método de la reivindicación 33, en donde el agente terapéutico es doxorubicina.

37. El método de la reivindicación 33, en donde el agente terapéutico es paclitaxel.

38. El método de la reivindicación 33, en donde el agente terapéutico es metotrexato.

39. El método de la reivindicación 33, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

40. El método de la reivindicación 33, que comprende adicionalmente poner en contacto las células objetivo con un agente terapéutico.

41. El método de la reivindicación 40, en donde el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico.

42. El método de la reivindicación 40, en donde el agente terapéutico es seleccionado del grupo que consiste de bleomicina, carboplatina, clorambucil, cisplatina, colchicina, ciclofosfamida, daunorubicina, actinomiscina, dictilestilbestrol doxorubicina, etopocida, 5-fluorouracil, floxurodina, mefalán, metotrexato, mitomicina, 6-mercaptopurina, teniposida, 6-tioguanina, vincristina, y vinblastina.

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

44. El método de la reivindicación 40, en donde el agente terapéutico es paclitaxel.

45. El método de la reivindicación 40, en donde el agente terapéutico es metotrexato.

46. El método de la reivindicación 32, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

47. El método de la reivindicación 33, que comprende adicionalmente irradiar las células objetivo.

48. Un método para inhibir la proliferación de células objetivo que expresan DR4, comprende la etapa de poner en contacto las células objetivo *in vitro* con una cantidad terapéutica del anticuerpo de la reivindicación 5.

213
712

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

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

51. Un ácido nucleico aislado, que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una cadena pesada de inmunoglobulina del anticuerpo de la reivindicación 1.

52. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 53, 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.

53. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 51, 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.

54. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 51, en donde la cadena pesada codificada es humanizada.

55. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 54 y un elemento regulatorio operablemente enlazado a dicho ácido nucleico.

56. Una célula cultivada que comprende el vector de la reivindicación 55.

57. Un polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una cadena pesada de inmunoglobulina del anticuerpo de la reivindicación 1.

58. El polipéptido purificado de la reivindicación 57, 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.

59. El polipéptido purificado de la reivindicación 57, 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 dos sustituciones de aminoácido conservativas.

60. El polipéptido purificado de la reivindicación 57, en donde la cadena pesada de inmunoglobulina es humanizada.

61. Un ácido nucleico aislado, que comprende una secuencia de nucleótido que codifica una cadena liviana de inmunoglobulina del anticuerpo de la reivindicación 1.

62. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 61, 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.

63. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 61, 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.

64. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 61, en donde la cadena liviana codificada es humanizada.

65. El vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 64 y un elemento regulatorio operablemente ligado a dicho ácido nucleico.

66. Una célula cultivada que comprende el vector de la reivindicación 65.

67. Un polipéptido purificado que comprende una secuencia de aminoácido de una cadena liviana de inmunoglobulina del anticuerpo de la reivindicación 1.

68. El polipéptido purificado de la reivindicación 67, 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.

69. El polipéptido purificado de la reivindicación 67, 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.

70. El polipéptido purificado de la reivindicación 67, en donde la cadena liviana de inmunoglobulina es humanizada.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,520
FECHA : ABRIL 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442- -00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTARLQUE Folios: 22

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOBOTA	062754327	132664722	26/04/2010	42,961,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO CAMBIO TITULARIDAD-
			TOTAL : \$ 350,000.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 13529-841-002-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 34,556
FECHA : MAYO 4 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442- -00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep. 2020 DIR NULVASC
Fra. 11 PATENTEIYII Lev: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534520	03/05/2010	61,670,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO CAMBIO TITULARIDAD-	350,000.00
TOTAL :			\$ 350,000.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Qdo 13529-891-002-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MOT: 0001700000

RECIBO OFICIAL DE DATA : 10 - 40, 391
FECHA : MAYO 19 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442- -00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RLSPUESTAREQUE Folios: 22

***** COMPLETACION *****

DEPOSITANTE	TIPO BASE	CANON	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	MON. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA - 063754387		132043652	15/05/2010	27,000,000.00

***** C O M P L E T O *****

CANT	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	27,000.00
		21 PARTICIPACIONES	27,000.00
		TOTAL	54,000.00

SOL: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Qdo BS29-841-002-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 42,112
FECHA : MAYO 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442- -00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RLSPUESTAREQUE Folios: 22

***** COMISIONACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VALOR PAGO
CAVELIER 48054000	COMISIONACION	BANCO DE BOGOTA	06254157	132644663	24/05/2010	27,112,000.00

***** D E B I T O *****

CANT.	DEBITADO	CONCEPTO	TOTAL DEBITADO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	25,000.00

SUM: VEINTISEIS MIL PESOS

FIRMANTE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo B529-891-002-2

219
2B

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442- -00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep. 2020 DIR NUEVASCH
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA RQUE Folios: 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Act. 444 RESPUESTA RQUE

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 44 - 072
FECHA : MAYO 3 DE 2010

EXAMEN DE CALIFICACION VERBA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	CANON	EXENTO	NO. PAGOS	FECHA PAG	VAL. PAGOS
CAVELIER ARBOREDO	COMISIONACION	PANOS DE BOGOTA	612786147	177664285	11-04-2010	24.477.000.00

EXAMEN DE CALIFICACION VERBA

CANT. RENOVACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
------------------	----------	----------------

1 5/05-01-02 PROPOSICIONES Y RENOVACIONES 10 PROPOSICIONES Y RENOVACIONES 214.000.00
TOTAL 214.000.00

CON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

000 13529-841-002E

720
719

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442- -00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Act. 444 PATENTEIYII

CERTIFICACION DE EXCEDENTE A 10 - A 9, 10 Y 11
FECHA: 10 DE JUNIO DE 2010

***** C O N T A B I L I D A D *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGU	FECHA PAGU	VALOR PAGU
COMERCE AGROPECUARIOS	CONSIGNACION	BANCO DE GUAYTE	6-4754327	1074554288	31-05-2010	29,500.00-00

***** C O N T A B I L I D A D *****

CONCEPTO	VALOR CONCEPTO
----------	----------------

50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD	20 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
	TOTAL	1,000.00

SOL: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXCEDENTE No.

0010 13529-841002-2

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARJETA VIGENTE Y NO PODRA SER

721
720

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442-00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

04-050442-00010-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 1.0 - 44,076
FECHA : mayo 31 DE 2010

***** C O N S I D E R A C I O N *****

EMPRESANTE	TIPO PAGO	SECCION	CUENTA	NO. PAGOS	FECHA PAG	VALOR PAGOS
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	65275487	13044485	31-05-2010	29,472,310.00

***** C O N S I D E R A C I O N *****

CONCEPTO	VALOR
CONCEPTO	29,472,310.00
BONOS-AL-OR OTROS SERVICIOS DE PROTECCION	1,000.00
OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
TOTAL	31,473,310.00

BOGOTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXCEDENTE NO.

086 13529-891002-2

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER

722
721

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-050442- -00010-0000

Fecha: 2010-06-09 16:16:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO DE PAGO

DECLARACION DE EXCEDENTE DE PAGO - 44,077
LETRA MAYO 31 DE 2010

XXXX C O N T R O L A D O : 1 A 1166V

CLASIFICACION	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
COMERCIAL ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	44000000	112666666	31 DE MAYO	44,077.00/00

XXXX C O N T R O L A D O : 1 A 1166V

CANT. ENTREGADA	COMPTA	VAL. ENTREGADA
-----------------	--------	----------------

1. 50000-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD Y 04 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
2010-06-09 44,077.00

RECIBO: NIL RESER

RECIBO DE PAGO APLICADO AL EXPEDIENTE NO _____

RECIBO DE PAGO APLICADO AL EXPEDIENTE NO _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER

Odo 13529-841-002-2

723
722

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04-050.442

Clasificación Internacional (IPC): CO7 K 16/18.

Concepto Técnico No. 2767

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 de noviembre de 2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 175 a 514	como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 515 a 535	como se radicó inicialmente
	Folios: 645 a 659	como se modificó el 11/02/08.
	Folios: 674 a 683	como se modificó el 16/07/08.
	Folios: 709 a 714	como se modificó el 09/06/10.
<u>Figuras:</u>	Folios: 231 a 232	como se radicó inicialmente
<u>Prioridad:</u>	Fecha: 01/11/2001	
	País: US	
	Número 60/346,402	
<u>Rta. del solicitante:</u>	Folios: 701 a 706	como se radicó el 09/06/10.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud (folio 1): "Un anticuerpo selectivo para un receptor de ligando que induce a apoptosis relacionada con factor de necrosis tumoral y usos de este".
- La presente solicitud se refiere a un anticuerpo capaz de ligar específicamente un receptor de ligando (TRAIL) que induce apoptosis relacionado con el TNF; el anticuerpo es monoclonal e induce apoptosis *in vivo* e *in-vitro* en células que expresan este receptor tipo simple.
- 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 monoclonal purificado el cual liga específicamente a un receptor

724
723

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, caracterizado porque el anticuerpo tiene la misma especificidad epítipo como la del anticuerpo producido por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798.

- La Clasificación Internacional de Patentes (IPC) es: CO7 K.

3. 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 de noviembre de 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	WO 99/37684	Antibodies to death receptor 4 (DR4) and uses thereof	29 Julio de 1999

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- La reivindicación 1 y sus dependientes divulgan 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, caracterizado porque el anticuerpo tiene la misma especificidad epítipo como la del anticuerpo producido por el hibridoma 2E12 que tiene el número de acceso ATCC PTA-3798.

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 (ver folios 624 – 626) enseña un anticuerpo monoclonal de unión específica a DR4, como lo es el anticuerpo 4E7.24.3 (ver pagina 15 líneas 14 a 18 y Figura 2), composiciones que lo contienen, el ácido nucleico que lo codifica, el hibridoma que lo produce y sus vectores (ejemplo 1), las secuencias de aminoácidos que corresponden al mismo y un método de inducción de apoptosis en células.

La única diferencia radica en que la solicitud menciona un hibridoma distinto al obtenido en D1, pero esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado porque cada hibridoma desarrollado es una alternativa de un anticuerpo que posee la misma función y estructura para la unión específica a DR4 tanto como la capacidad de inducción de apoptosis, y ha sido realizado bajo un proceso de obtención análogo.

El problema técnico planteado en esta solicitud que era de obtener anticuerpos que reconozcan y activen los receptores DR4-TRAIL para inducción de apoptosis se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que las nuevas formas

722
724

de hibridomas que reconozcan DR4 reivindicados son evidentes para una persona medianamente versada en la materia y han sido sugeridos como anticuerpos efectivos en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

De esta forma se establece que las reivindicaciones 1 a 70 no cumplen con el requisito de Nivel Inventivo.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante argumenta sobre el nivel inventivo de la solicitud frente al documento del estado de la técnica D1 que el anticuerpo de la presente solicitud 2E12 se une selectivamente a DR4 e induce la apoptosis de células que expresan DR4 tanto *in vitro* como *in vivo* mientras que los anticuerpos de D1 solamente inducen apoptosis *in vitro*, y adicionalmente el anticuerpo 4H6.17.8 se une a DR5.

A este particular este Despacho considera que si bien los datos del documento del estado de la técnica D1 demuestran actividad de unión a DR4 y actividad apoptótica de células D9, las cuales son una línea celular de linfóide B que expresa DR4, esto no excluye que dicho anticuerpo presente actividad *in vivo*, de hecho, éste mismo documento reivindica su actividad en un artículo de manufactura para ser usado *in vivo*, prueba de su actividad (ver reivindicación 18, D1).

Por otra parte, el anticuerpo divulgado por D1 4E7.24.3 presenta actividad selectiva a DR4 pero no a DR5 tal como el reivindicado por la solicitud, y demuestran su actividad comparativamente con el 4H6.17.8 que se une tanto a DR4 como a DR5, por lo que ambas características se encuentran antecedidas por D1 y no solo la que presenta el solicitante en su argumentación.

- El solicitante argumenta que los anticuerpos de la solicitud presentan una mayor actividad de inducción de apoptosis a concentraciones menores.

Dicho argumento no puede ser tenido en cuenta por tanto que los dos anticuerpos (D1 y solicitud) no se encuentran comparados bajo las mismas condiciones experimentales.

Por las anteriores razones, este Despacho considera que las objeciones realizadas en el Concepto Técnico 188 no fueron subsanadas, y los argumentos del solicitante no son aceptados.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 70 (folios: 709 - 714)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 2767	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202089
------------------------------	---