

As. 118.879

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162444- -00005-0000

Fecha: 2013-07-23 16:05:36

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 11

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 11-162444- solicitud de patente de invención a favor de **PIERRE FABRE MEDICAMENT** Título **ANTICUERPOS ANTI CXCR4 PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 4816 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 12 de Marzo de 2013.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por catorce (14) reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción. Adjuntamos el recibo correspondiente a las reivindicaciones adicionales.

Ahora bien, la anterior reivindicación 14 ha sido eliminada en el nuevo pliego reivindicatorio con el fin de dar cumplimiento a los requerimientos de su Despacho. Por tanto, el pliego presentado es completamente patentable.

En relación con la objeción impuesta sobre las reivindicaciones 1 a 5, nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo, toda vez que los anticuerpos acá reivindicados corresponden a anticuerpos monoclonales que no se encuentran disponibles en la naturaleza en ese estado, y por tanto, no son aislados de manera natural sino que deben ser producidos mediante la aplicación de diversas técnicas biotecnológicas.

En este sentido, la descripción establece claramente lo siguiente en relación con los anticuerpos monoclonales:

"Anticuerpo monoclonal" se entiende que significa un anticuerpo que surge de una población de anticuerpo casi homogénea. Más particularmente, los anticuerpos individuales de una población son idénticos excepto para unas pocas mutaciones que ocurren en la naturaleza posibles que se pueden encontrar en proporciones mínimas. En otras palabras, un anticuerpo monoclonal consiste de un anticuerpo homogéneo que surge del crecimiento de un clon celular único (por ejemplo un hibridoma, una célula anfitriona eucariótica transfectada con una molécula de ADN que codifica el anticuerpo homogéneo, una célula anfitriona procariótica transfectada con una molécula de ADN que codifica el anticuerpo homogéneo, etc.) y se caracteriza de manera general por las cadenas pesadas de una y solo una clase y subclase, y las cadenas ligeras de solo un tipo. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos y están dirigidos contra un antígeno único. Adicionalmente, en contraste con las preparaciones de los anticuerpos policlonales que incluyen típicamente varios anticuerpos dirigidos contra diversos determinantes, o epítomos, cada anticuerpo monoclonal está dirigido contra un epítomo único del antígeno.

Así las cosas, es bien sabido que los anticuerpos monoclonales son anticuerpos obtenidos a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y por tanto, los mismos son altamente específicos ya que se encuentran dirigidos a un único epítomo.

Así las cosas, los anticuerpos monoclonales solamente pueden aislarse mediante la aplicación de técnicas especializadas tales como fusión de hibridomas o despliegue de fagos, lo cual es observado a lo largo de los ejemplos contenidos en la descripción de la presente solicitud, **en donde se ilustra debidamente la obtención de los anticuerpos anti CXCR4 mediante fusión de hibridomas.**

Por otra parte, el señor Examinador puede notar que la reivindicación 2 se encuentra dirigida a un anticuerpo quimérico basado en los anticuerpos revelados por la reivindicación 1. De esta manera, al tener en cuenta que un anticuerpo quimérico es un anticuerpo adaptado con el fin de evitar el rechazo por parte de otros mamíferos mediante el reemplazo de la región constante del mismo por una región constante de una especie diferente, es bien sabido por el normalmente versado en la materia que dicho anticuerpo corresponde a una región variable de un anticuerpo original unida a una región constante de un anticuerpo de una especie diferente. Por tanto, la generación de anticuerpos quiméricos permite que se mantenga la especificidad del anticuerpo original con la ventaja de permitir la administración segura de los mismos a segundas especies.

Finalmente, la reivindicación 3 revela anticuerpos humanizados basados en los anticuerpos de la reivindicación 1. En este sentido, los anticuerpos humanizados se generan mediante la aplicación de diversas técnicas tales como el injerto de CDRs o el reordenamiento de la cadena, con el fin de reducir la inmunogenicidad del anticuerpo de partida, y permitir así la administración humana del mismo sin afectar su afinidad y especificidad. Por tanto, tal como puede observar el señor Examinador a lo largo de la descripción, los anticuerpos humanizados comprendidos por la presente invención son obtenidos mediante injerto de CDRs.

En consecuencia, ninguno de los anticuerpos revelados en el pliego reivindicatorio se encuentra disponible de manera natural, lo cual nos lleva a concluir que la presente invención es plenamente patentable.

Los ácidos nucleicos revelados en el pliego reivindicatorio, corresponden a ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos de las reivindicaciones 1 a 6, y por tanto, los mismos son objeto de patentabilidad.

Claridad

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio nos permitimos incluir lo siguiente:

1. La anterior reivindicación 6 fue eliminada en respuesta a la objeción emitida por el señor Examinador.
2. La anterior reivindicación 7 fue modificada de manera tal que corresponde a una reivindicación independiente.
3. La anterior reivindicación 8 fue eliminada del pliego reivindicatorio.
4. Se eliminó la alusión a fragmentos o derivados de anticuerpos en respuesta a la objeción del señor Examinador.
5. La anterior reivindicación 11 fue modificada con el fin de hacer referencia a la secuencia completa del anticuerpo que es codificado.
6. Consideramos que no existe ninguna justificación para limitar la célula huésped revelada, al tener en cuenta que el empleo de las mismas es ampliamente conocido en el arte previo, y por tanto, existe una amplia gama de posibilidades para la selección de la misma. Sumado a lo anterior, la selección de la célula huésped de interés está ligada a la selección del vector contenido en dicha célula.

En este sentido, la selección de E. coli como célula huésped se justificaría con el empleo de un vector bacterial, mientras que la selección de una célula de mamífero (CHO, COS, HEK293, NS/0, BHK, Y2/0, 3T3 o célula de mieloma) se justificaría en el caso de definirse el empleo que vectores que lleven promotores tales como citomegalovirus o SV40 para llevar a cabo la expresión de proteínas.

Así las cosas, las células huésped son ampliamente conocidas en el arte previo, y no existe una razón para limitar injustamente la invención a una única célula.

7. La reivindicación 14 fue eliminada del pliego reivindicatorio.

8. Sumado a los argumentos proporcionados en el numeral 6, consideramos que no existe ninguna necesidad de especificar el medio y las condiciones de crecimiento del método revelado en la anterior reivindicación 15, toda vez que dichos aspectos son ampliamente conocidos por el versado en la materia. Por tanto, dicho versado en la materia conoce ampliamente como adaptar las condiciones de crecimiento de la célula huésped con el fin de producir la proteína recombinante de acuerdo con la naturaleza de dicha célula huésped y de la proteína.
9. En relación con la anterior reivindicación 18, la misma ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.
10. Finalmente, la reivindicación 21 fue eliminada del pliego reivindicatorio.

Así las cosas, consideramos que las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio permiten superar las objeciones impuestas por el señor Examinador. De esta manera, solicitamos respetuosamente al señor Examinador aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Nivel inventivo

La presente invención se encuentra relacionada con anticuerpos monoclonales murinos, quiméricos y humanizados que cuentan con la capacidad de unirse específicamente a los receptores de quimioquina, particularmente a CXCR4, los cuales se caracterizan por presentar una actividad marcada en contra de las infecciones derivadas del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

En este sentido, los inventores de la presente solicitud identificaron y demostraron la interacción existente entre el receptor de quimioquina CXCR4 y el receptor CXCR2, la cual deriva en la conformación de un heterodímero CXCR4-CXCR2. A partir de dicho descubrimiento, los inventores encontraron de manera sorprendente que los anticuerpos anti-CXCR4 que inducen un cambio conformacional en el heterodímero CXCR4-CXCR2 se caracterizan por presentar una potente actividad anti-VIH que es de alta utilidad en la terapéutica actual.

Ahora bien, notamos que el señor Examinador considera que las referencias **D1 (WO2006/089141)** y **D2(Tanaka R et. al.)** afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, al tener en cuenta que las mismas revelan anticuerpos anti-CXCR4 que se caracterizan por presentar diferentes secuencias para las regiones determinantes de complementariedad.

Respecto a lo anterior, consideramos que el señor Examinador no tuvo en cuenta que las referencias D1 y D2 son completamente silenciosas frente a la interacción existente entre los receptores CXCR4 y CXCR2, y de hecho, las mismas ignoran por completo cualquier aspecto relacionado con el receptor CXCR2. De esta manera, dichas referencias ignoran por completo la conformación heterodimérica existente entre los receptores de quimioquina en mención, y por tanto, no comprenden una enseñanza o sugerencia que se constituya como una motivación para la búsqueda de proteínas específicas que generen una modificación en la conformación del heterodímero CXCR4-CXCR2.

Así las cosas, las referencias D1 y D2 son completamente silenciosas frente al hecho de que un anticuerpo anti-CXCR4 cuente con la capacidad de inducir un cambio conformación en el heterodímero CXCR4-CXCR2, y por tanto, el normalmente versado en la materia enfrentado a las enseñanzas de dichas referencias no contaría con las herramientas técnicas requeridas para desarrollar anticuerpos específicos que permitan el cambio conformacional del heterodímero en mención, con el fin de obtener estructuras proteicas que sean de utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con el virus del VIH.

Por tanto, dicho versado en la materia no encontraría ninguna sugerencia en el arte previo que le permitiera, con una alta expectativa de éxito, llegar a las enseñanzas de la presente invención.

Ahora bien, en términos estructurales los anticuerpos revelados se encuentran debidamente definidos por las seis regiones CDR o por las cadenas pesada y ligera. Así las cosas, el pliego reivindicatorio define específicamente la estructura de los anticuerpos objeto de protección.

En este sentido, la objeción del señor Examinador relacionada con que,

"los anticuerpos reclamados son definidos únicamente a partir de al menos una CDR de la cadena pesada o la cadena ligera y dicha definición no permite establecer la estructura del anticuerpo ni su epítipo de unión, por lo que no resulta evidente el aporte que hace la solicitud frente al estado del arte"

ha quedado desvirtuada, toda vez que la caracterización del anticuerpo es completa.

Así las cosas, notamos que el señor Examinador acepta abiertamente que la diferencia existente entre los anticuerpos revelados por la presente solicitud y las referencias D1 y D2 corresponden al conjunto de las 6 CDRs que conforman anticuerpo. Por tanto, no existe ninguna sugerencia, en términos estructurales, en dichas referencias que permita al normalmente versado en la materia el desarrollo de los anticuerpos específicos acá reivindicados.

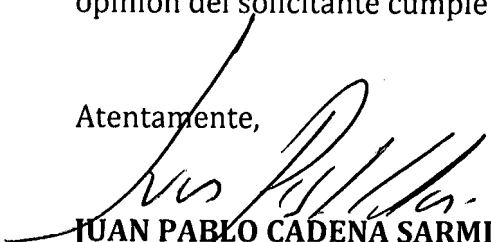
Al respecto, es fundamental considerar que los lineamientos dados por el Instructivo de Patentabilidad establecen que para determinar cómo obvia una invención el estado de la técnica debe sugerir al normalmente versado en la materia cómo modificar las divulgaciones del arte previo con el fin de obtener la invención objeto de análisis, al tener en cuenta que dicho versado en la materia no cuenta con capacidad inventiva, lo cual en definitiva no sucede en el presente caso.

En consecuencia, la presente invención no se encontraba sugerida en las referencias D1 y D2 debido principalmente a que (i) las mismas ignoran por completo la existencia de un heterodímero CXCR4-CXCR2, y por tanto son completamente silenciosas frente al desarrollo de un anticuerpo que genere un cambio conformacional en dicho heterodímero, y (ii) no sugieren la estructura de los anticuerpos revelados en términos de sus seis CDRs y sus cadenas ligeras y pesadas.

Por lo anteriormente expuesto, concluimos que los anticuerpos acá reivindicados cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

118879 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0054526

Bogotá D.C., Junio 06 de 2013 - 08:23:12

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

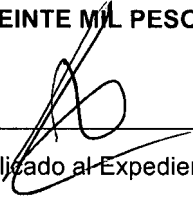
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	426513290	05/06/2013	21.138.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
=====				

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162444- -00005-0000

Fecha: 2013-07-23 16:05:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 6 de 2013 - 08:23:21

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-CXCR4 aislado caracterizado porque comprende una cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos. 1, 2 y 3; y una cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos. 4, 5 y 6.
2. Un anticuerpo anti-CXCR4 quimérico que comprende una cadena pesada de secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos. 56, 57 o 58, y una cadena ligera de secuencia SEQ ID NO: 59.
3. Un anticuerpo anti-CXR4 humanizado que comprende una cadena pesada de secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos. 67, 68 o 69, y una cadena ligera de secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID Nos. 70, 71, 84 o 85.
4. Un scFv que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 54.
5. Un anticuerpo anti-CXCR4 aislado que comprende una cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos. 1, 2 y 30; y una cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos. 31, 32 y 33.
6. El anticuerpo de la reivindicación 5, que comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35.
7. Un ácido nucleico aislado ADN o ARN, que codifica para un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Un vector que comprende un ácido nucleico como se reivindica en la reivindicación 7.
9. Una célula huésped que comprende un vector como se reivindica en la reivindicación 8.
10. Un proceso para la producción de un anticuerpo, o uno de sus fragmentos o derivados funcionales, como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- 
- a) cultivo en un medio y condiciones de cultivo apropiadas de una célula como se reivindica en la reivindicación 8; y
- b) la recuperación de dichos anticuerpos, o uno de sus fragmentos o derivados funcionales, que se producen de este modo, a partir del medio de cultivo o dichas células cultivadas.
11. Un anticuerpo, o uno de sus fragmentos o derivados funcionales, que se puede obtener o se obtiene por un proceso como se reivindica en la reivindicación 10.
12. Una composición que comprende como principio activo un compuesto que consiste en un anticuerpo, o uno de sus fragmentos o derivados funcionales, como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 6 y 10.
13. La composición de la reivindicación 12, que además comprende al menos un segundo compuesto anti-VIH seleccionado del grupo que consiste de fármacos antirretrovirales, tales como inhibidores de proteasa de VIH (PI), inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH (NRTI/NtRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH (NNRTI), inhibidores de la entrada de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH.
14. La composición de la reivindicación 12 o 13, caracterizada porque dicho al menos segundo compuesto anti-VIH es el Maraviroc.