

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177186-00008-0000

Fecha: 2013-09-23 16:35:40

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 13

14

Carlos R. Olarte  
Juan G. Moure

Alexander Agudelo  
Carlos A. Parra  
Juan Felipe Acosta  
Andrés Rincón  
Mónica Guevara  
Andrés Alvarado  
Ella Ponce  
Liliana Galindo  
María Clara Calderón  
Mauricio Ávila  
José Jairo Dangond  
Gina Cáceres  
Isabella Herrera  
Zaava Ravid  
Miguel F. Porras  
Catalina Amaya R.

Medellín

María Clara Múnera  
Eddie Manotas

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re.: Expediente N°. 11-177.186

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTICUERPOS ANTI NOTCH-1"

Solicitante: PFIZER INC. y RINAT NEUROSCIENCE CORPORATION

Nuestra Ref.: P2011/000217

**RESPUESTA AL OFICIO No. 8589, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 019 DE**

**FECHA 14 DE MAYO DE 2013**

**(PRIMER EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 9 a 14, 17, 30 y 31;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la combinación de las antiguas Reivindicaciones 1, 3 y 4;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 6 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 2 y 5 a 8, respectivamente;

Oficina Bogotá: Carrera 5 N° 34-03, Bogotá 110311, Colombia; Tel: + 57 (1) 601-7700 Fax: + 57 (1) 601-7799

Oficina Medellín: Carrera 43A N° 1 Sur-31, Of. 403, Medellín 050021, Colombia; Tel y Fax: +57 (4) 266-0392

e-mail: [office@olartemoure.com](mailto:office@olartemoure.com) [www.olartemoure.com](http://www.olartemoure.com)

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 15), se incluyen las limitaciones de la antigua Reivindicación 16;
- la nueva Reivindicación 8 reclama la combinación de la información que se encontraba en las Reivindicaciones 18 a 23;
- la nueva Reivindicación 9 corresponde a la combinación de las Reivindicaciones 24 a 26;
- las nuevas Reivindicaciones 10 a 12, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 27 a 29.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- el anticuerpo reclamado debe ser definido a partir de su estructura completa, esto es, de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y cadena pesada o las secuencias de las 6 CDRs ensayadas;
- la definición del anticuerpo humanizado o quimérico debe realizarse indicando las modificaciones específicas realizadas y las secuencias empleadas para obtener dicha conformación (Reivindicaciones 6, 19, 25);
- los anticuerpos definidos a partir de la línea celular (indicando la denominación de la mismas) deben ser reclamados como una reivindicación dependiente de aquella que defina la(s) estructura(s) del anticuerpo y deben hacer referencia al número de depósito internacional (Reivindicación 28);
- la molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleótida de la misma y hacer referencia a la(s) secuencia(s) del anticuerpo completo (Reivindicación 29);
- la composición de la Reivindicación 27 debe ser caracterizada a partir de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos;
- las Reivindicaciones 8 y 20-23 utilizan la expresión "con una constante de disociación ( $K_D$ )", que es un resultado a alcanzar y no definen el anticuerpo;
- las Reivindicaciones 9 y 12 no tienen sustento en el Capítulo Descriptivo debido a que la actividad de los anticuerpos con la región variable de la cadena pesada o la región variable de la cadena liviana no fueron ensayados. De nuevo, los anticuerpos deben ser

definidos a partir de su estructura completa, esto es, de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y cadena pesada o las secuencias de las 6 CDRs ensayadas;

- las Reivindicaciones 9-10, 12, 13 y 15-16 no son concisas y sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de las modificaciones de 1-4 residuos que se encuentran debidamente sustentados;
- la Reivindicación 5 se refiere al resultado a alcanzar con las sustituciones de residuos de aminoácidos del primer epítipo, pero no definen la(s) características técnicas relacionadas con dicho resultado;
- se sugiere aclarar el término "porción de unión al antígeno de este" de las Reivindicaciones 1-23.
- no es posible establecer la diferencia del anticuerpo reclamado en las Reivindicaciones 1, 15 y sus reivindicaciones dependientes con un anticuerpo de tipo murino o humano en el caso de la Reivindicación 1. No es objeto de patentabilidad el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural, por lo que sugiere aclarar si el anticuerpo es monoclonal, humanizado o quimérico.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. En particular lo siguiente:

i) Siguiendo las amables sugerencias de la Examinadora, se precisó que el anticuerpo de la invención es un anticuerpo monoclonal y en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 15) se ha definido el anticuerpo reclamado en función de las secuencias de las 6 CDRs ensayadas.

ii) Las reivindicaciones que hace referencia al anticuerpo humanizado o quimérico dependen de la Reivindicación 1 o 7, que definen la secuencia de las seis CDRs que caracterizan el anticuerpo de la invención. Siendo así, la indicación que el anticuerpo puede ser humanizado o quimérico es absolutamente clara, pues la esencia de la invención son las secuencias de las CDRs que caracterizan el anticuerpo y no los cambios que humanizan el anticuerpo o el casete de expresión requerido para expresar el anticuerpo. Así, lo que se precisa en las nuevas Reivindicaciones 4, 5 y 8 es que los anticuerpos con las CDRs ya definidas pueden además ser anticuerpos humanizados o quiméricos. Lo anterior corresponde únicamente al derecho del inventor

de reclamar protección sobre el concepto inventivo desarrollado, que en el presente caso corresponde al anticuerpo, sin importar si éste es además humanizado o quimérico.

Como la Examinadora debe saber, un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

iii) La Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 28) depende ahora de las Reivindicaciones 1 a 9, donde el concepto inventivo que definen los anticuerpos reivindicados son sus 6 CDRs. Siendo así, es perfectamente claro caracterizar una línea celular por el transgen que se le ha incorporado para que el exprese anticuerpo de la invención, pues esta es la característica esencial y cualquier técnico versado en la materia puede diferenciar una célula que tiene el transgen de una que no ha sido transformada con dicha secuencia de polinucleótidos. Nuevamente, dicha línea celular reclamada hace parte del concepto inventivo de la presente invención, y corresponde al derecho del inventor de reclamar la totalidad de dicho concepto inventivo.

iv) En relación con la nueva Reivindicación 12 (antigua Reivindicación 29), dirigida al oligonucleótido que codifica la cadena pesada o la cadena liviana del anticuerpo de las Reivindicaciones 1 a 9, me permito señalar nuevamente que en dichas reivindicaciones de las cuales depende la Reivindicación 12 se define claramente la secuencia de aminoácidos del anticuerpo reclamado y existe una relación directa entre la secuencia de una molécula de ácido nucleico y la secuencia de aminoácidos que dicha secuencia codifica.

Así las cosas, cualquier persona versada en la materia sabe que la información genética, se escribe a partir de cuatro letras, que corresponden a las bases nitrogenadas (A, C, G y T), las cuales van agrupadas de tres en tres. Cada grupo de tres se llama codón y está encargado de codificar un aminoácido o un símbolo de puntuación (comienzo, parada). Además, dicha persona conoce que existe un código genético y ya se sabe cuál codón, de los 64 codones existentes, que codifica cada uno de los 20 aminoácidos. Incluso, actualmente se cuenta con software cuya labor es la traducción inversa, que es la manera como se designa a la traducción de secuencias de nucleótidos a partir de las secuencias de aminoácidos que ellas codifican. Siendo así, es absolutamente claro para una persona versada en la materia definir un polinucleótido a partir de la secuencia de aminoácidos que dicho polinucleótido codifica pues cualquier persona versada en la materia está en capacidad de

realizar una transcripción inversa y deducir una secuencia de polinucleótidos a partir de la secuencia de aminoácidos que ella codifica.

Una vez más, me permito insistir en que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención, como ocurre en el presente caso. En el presente caso, la materia reclama en la Reivindicación 12 no solo hace aprte del concepto inventivo de la presente invención, sino que es completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia.

v) Sobre la objeción relacionada con la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 27), y la necesidad de caracterizar una composición a partir de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el contenido del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual señala: “*Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador **no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales***”.<sup>1</sup>. Para el caso que nos ocupa, el compuesto activo es el anticuerpo de las Reivindicaciones 1 a 9, por lo tanto, y como lo establece el Instructivo de la SIC, no se debe requerir que se mencionen otras características de la composición.

De hecho, incluir características no esenciales en las reivindicaciones sólo limita la protección de la patente y restringe injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho. Así, la patentabilidad de la Reivindicación 10 recae precisamente en la novedad y nivel inventivo de los anticuerpos, más no en otras características estructurales, por lo que considero respetuosamente que dicha reivindicación cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos por la Decisión 486, el Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC.

vi) Como se ha discutido a lo largo de este memorial, con las modificaciones presentadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, los anticuerpos de la invención se encuentran definidos inicialmente por los seis CDRs que contienen. Siendo así, la nueva Reivindicación 8, que depende de las Reivindicaciones 6 y 7, simplemente reclama resultados que obtienen dicho anticuerpo de la Reivindicación 7 (caracterizado por los seis CDRs allí definidos) los cuales son: que tengan una constante de disociación ( $K_D$ ) para unirse al receptor Notch-1 humano

<sup>1</sup> Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.4 Página 76. Relativo a las Características Esenciales (disponible electrónicamente en [http://www.sic.gov.co/recursos\\_user/documentos/propiedad\\_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf](http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf))

menor de  $1 \times 10^{-5}$  M, se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio  $K_D$  menor de  $2 \times 10^{-6}$  M o se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio  $K_D$  menor de  $2 \times 10^{-6}$  M. Lo anterior corresponde a una definición por parámetros, lo cual es admitido según el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, que en relación a la definición por parámetros establece: “Una reivindicación de producto, por ejemplo un compuesto químico, se puede caracterizar por su estructura y elementos, por su fórmula química, como un producto de un proceso, o excepcionalmente por sus parámetros(...)El examinador no permitirá la caracterización de un compuesto químico solamente por sus parámetros, a menos que la invención no se pueda definir de otra manera. En cualquier caso, el parámetro tiene que poder ser determinado y medido sin ambigüedad por métodos estándar conocidos en el campo en cuestión, o descritos claramente en la solicitud<sup>2</sup>. (Mi énfasis)

En el presente caso, la Reivindicación 8 se refiere (es dependiente) de las reivindicaciones en las que se caracteriza el anticuerpo por sus características técnicas estructurales, por lo que cumple con los parámetros que establece la SIC, siendo completamente claro su alcance para la persona medianamente versada en la materia.

vii) Ahora bien, respecto a la objeción sobre la Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 5), me permito enfatizar en que contrario a lo dicho por la Examinadora, la reivindicación en cuestión ratifica que la secuencia definida en la Reivindicación 1 es tan precisa, que una sustitución no conservadora de cualquiera de los residuos de aminoácidos del primer epítipo produciría la pérdida de más del 80 % de afinidad de unión del anticuerpo o porción de unión al antígeno con el Notch-1 humano.

Como la Examinadora reconocerá, ningún inventor de un anticuerpo busca alcanzar como resultado que su invento pierda más del 80% de afinidad con el epítipo, pues dicho anticuerpo no serviría. Por consiguiente, es claro que dicha reivindicación no es una reivindicación que se refiera a un resultado a alcanzar, como mal interpreta la Examinadora. Dicha reivindicación reafirma que la secuencia reportada en la Reivindicación 1 es tan sensible, que cualquier cambio en una región no conservada generaría que dicho anticuerpo perdiera prácticamente en su totalidad la capacidad de unión al receptor Notch-1.

---

<sup>2</sup> Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.9 Página 80. Relativo a la Definición por Parámetros (disponible electrónicamente en [http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia\\_Examen\\_Patentes.pdf](http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

vii) En cuanto la aclaración del término “porción de unión al antígeno de este”, me permito dirigir la atención de la Examinadora al final de la página 12 y el inicio de la página 13 del Capítulo Descriptivo, donde la expresión cuestionada ya está definida y se precisa en los siguientes términos: *“Como se usa en la presente, la expresión “porción de unión al antígeno” de un anticuerpo (o simplemente “porción del anticuerpo”) se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, Notch-1). Se ha demostrado que la función de unión al antígeno de un anticuerpo se puede llevar a cabo mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de unión comprendidos por la expresión “porción de unión al antígeno” de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos de Fab unidos por un puente de disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada. Asimismo, si bien los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, son codificados por genes diferentes, pueden unirse por métodos recombinantes, mediante un ligador de síntesis que les permite formar una cadena proteica simple, en donde las regiones VL y VH se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv monocatenaria (scFv); véase, por ejemplo, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). La expresión “porción de unión al antígeno” de un anticuerpo también abarca dichos anticuerpos monocatenarios. Estos fragmentos de anticuerpos se pueden obtener mediante cualquier técnica adecuada, incluso las técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte, y se pueden analizar los fragmentos para determinar su utilidad de la misma manera que con los anticuerpos intactos.”*

viii) Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones en tanto el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a algunas observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora y cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora afirma que “El objeto de las reivindicaciones 6 (parcial) anticuerpo humano, 7, 18, 19 (parcial) anticuerpo humano y 24 no se considera una invención, de acuerdo con el Art citado”, refiriéndose al artículo 15, literal b), de la Decisión 486.

Además, la Examinadora considera que el objeto de la Reivindicación 30 no es patentable de acuerdo con el Art 20 de la Decisión 486., y que el uso de la Reivindicación 31 no es patentable de acuerdo con el artículo 14

Finalmente, la Examinadora cuestiona la claridad del Capítulo Descriptivo, pues considera que no se divulgan de manera suficientemente completa las modificaciones de los residuos de las secuencias de la cadena variable y pesada y su efecto técnico en los anticuerpos monoclonales, para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla).

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, las cuales limitan el anticuerpo reivindicado a un anticuerpo monoclonal. Como una persona versada en la materia sabe, un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo producido por una célula híbrida producto de la fusión de un clon de linfocitos B descendiente de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral. Considerando lo expuesto anteriormente, la materia ahora reivindicada no puede ser considerada materia existente en la naturaleza. En consecuencia, la materia de las Reivindicaciones 4, 5 y 8 no corresponde a la materia exceptuada de patentabilidad por el artículo 15 de la Decisión 486. En adición a lo anterior, las Reivindicaciones 30 y 31 han sido eliminadas.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

ii) En cuanto a la falta de claridad del Capítulo Descriptivo, no es comprensible la objeción de la Examinadora pues la modificaciones mencionadas en las reivindicaciones se refieren a **modificaciones conservativas**, las cuales, como cualquier persona versada en la materia sabe, son aquellas que no generan cambios en la funcionalidad de la proteína pues son sustituciones que conservan las características químicas esenciales del residuo aminoácido original. Siendo así, no hay razón para solicitar que en el Capítulo Descriptivo se establezca el efecto técnico que dichas modificaciones causan, pues por el contrario su esencia es que **no produce ningún cambio en el comportamiento del anticuerpo.**



4. a- La Examinadora afirma que la patente CO11-14588 (D1), afecta la novedad de la Reivindicación 1, pues evidencia la existencia de anticuerpos que se unen específicamente al dominio extracelular de la membrana de la región proximal de no unión al ligando de Notch-1 humano. En consecuencia, la Reivindicación 1 carece de novedad.

Además la Examinadora advierte que las Reivindicaciones dependientes 2-8, 19-29 (parcial) no mencionan alguna característica que haga nuevo el anticuerpo de la Reivindicación 1, por lo cual considera que tampoco son nuevas.

Respecto a la Reivindicación 12, la Examinadora también concluye que dicha reivindicación y sus dependientes no son nuevas, puesto que las secuencias reportadas en D1 coinciden en un 100% con las secuencias 12 y 13 de la invención y la secuencia 14 de la presente solicitud se encuentra incluida en la secuencia SEQ ID N°20 de D1.

La Examinadora concluye que las Reivindicaciones 1 a 8, 12 a 14 y 18 a 29 no son novedosas a la luz de la divulgación de D1.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se mencionó en el numeral 1 del presente memorial, en el cual se ha restringido el alcance de la Reivindicación 1, y se reclama un anticuerpo que se une a un primer epítipo y un segundo epítipo, en donde:

- a. el primer epítipo reside en el dominio Lin-A de Notch-1 humano descrito como los residuos 3 a 44 de la SEQ ID NO:22, donde el primer epítipo es un epítipo mayor que comprende 1 a 4 residuos aminoácidos seleccionados a partir de 1463V, 1465S, 1466L y 1467Q; y
- b. el segundo epítipo reside en el dominio HD-C de Notch-1 humano descrito como los residuos 267 a 288 de la SEQ ID NO:22, donde el segundo epítipo es un epítipo mayor que comprende 1 a 5 residuos aminoácidos seleccionados a partir de 1705G, 1706A, 1707L, 1709S y 1710L.

Contrario a la Reivindicación 1, D1 divulga un anticuerpo que se une al dominio extracelular de la membrana de la región proximal de no unión al ligando de Notch-1 humano. Teniendo en cuenta lo anterior, la divulgación de D1 no permite establecer que los anticuerpos allí divulgados se unen específicamente a dos epítopos del ligando Notch-1, establecidos en el dominio Lin-A y en el

dominio HD-C de Notch-1, y menos aún, que los epítopes tendrían la secuencia de residuos aminoácidos 3 a 44 y 267 a 288 de la SEQ ID NO:22 y serían parte de un epítipo mayor con 1 a 4 y 1 a 5 residuos aminoácidos, como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Además, aunque las secuencias reportadas en D1 coinciden en un 100% con las secuencias 12 y 13 de la solicitud bajo estudio y la secuencia 14 de la presente solicitud se encuentra incluida en la secuencia SEQ ID N°20 de D1, nada en D1 divulga o enseña la existencia de un anticuerpo monoclonal que además de tener los CDRs correspondientes a las SEQ ID N°12, SEQ ID N°13 y SEQ ID N°14, tuvieran como CDRs de la región variable de la cadena pesada las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 y SEQ ID NO:20, como se reclama en la nueva Reivindicación 7.

Ahora bien, en este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.<sup>3</sup> Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.<sup>4</sup>

En conclusión, y de acuerdo con los lineamientos citados anteriormente, D1 no divulga **explícitamente** el anticuerpo de la invención, pues no enseña anticuerpos con las características de la nueva Reivindicación 1, por lo que su novedad debe ser reconocida sobre D1, es decir, un anticuerpo que se una específicamente a los dos epítopes definidos en dicha reivindicación, y mucho menos ilustra **explícitamente** un anticuerpo que comprenda los seis CDRs definidos en la nueva Reivindicación 7. Por consiguiente, la novedad de la Reivindicación 1 y sus dependientes debe ser reconocida.

ii) Sumado a lo anterior, me permito llamar la atención sobre el hecho de que la Examinadora no cuestiona ni la novedad ni el nivel inventivo de la antigua Reivindicación 15, la cual ahora corresponde a la Reivindicación 7. Siendo así, entiendo que dicha reivindicación y sus dependientes cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

<sup>3</sup> Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

<sup>4</sup> Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

## CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

### (Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo monoclonal aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se une específicamente a Notch-1 humano, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se unen, al menos, a un primer epítopo y un segundo epítopo, en donde:
  - a) el primer epítopo reside en el dominio Lin-A de Notch-1 humano descrito como los residuos 3 a 44 de la SEQ ID NO:22, donde el primer epítopo es un epítopo mayor que comprende 1 a 4 residuos aminoácidos seleccionados a partir de 1463V, 1465S, 1466L y 1467Q, y
  - b) el segundo epítopo reside en el dominio HD-C de Notch-1 humano descrito como los residuos 267 a 288 de la SEQ ID NO:22, donde el segundo epítopo es un epítopo mayor que comprende 1 a 5 residuos aminoácidos seleccionados a partir de 1705G, 1706A, 1707L, 1709S y 1710L.
2. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se unen al primer epítopo y al segundo epítopo, y el primer epítopo y el segundo epítopo son los únicos epítopos mayores a los que se une el anticuerpo o la porción de unión al antígeno.
3. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2, en donde una sustitución no conservativa de cualquiera de los residuos de aminoácidos del primer epítopo da como resultado una pérdida de más del 80 % de afinidad de unión del anticuerpo o porción de unión al antígeno con el Notch-1 humano.
4. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno es humanizado, humano o quimérico.
5. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno es un anticuerpo de ratón.
6. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno se une a Notch-1 humano con un KD de  $1 \times 10^{-4}$  M o menor.

13

7. Un anticuerpo monoclonal aislado o una porción de unión al antígeno de este, que se unen específicamente al Notch-1 humano, que comprende:

- i) una CDR1 de la región variable de cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:18;
- ii) una CDR2 de la región variable de cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:19; y
- iii) una CDR3 de la región variable de cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:20,
- iv) una CDR1 de la región variable de cadena liviana, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:12;
- v) una CDR2 de la región variable de cadena liviana, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:13; y
- vi) una CDR3 de la región variable de cadena liviana, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:14,

donde 1 a 4 residuos aminoácidos de cada una de las CDRs de la cadena ligera y de las CDRs de la cadena pesada pueden ser modificados;

opcionalmente, donde cualquiera de las modificaciones de las CDRs de la cadena ligera y de las CDRs de la cadena pesada es una sustitución conservativa de los residuos aminoácidos de la misma.

8. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con las Reivindicaciones 6 o 7, en donde el anticuerpo o la porción de unión al antígeno:

- a) es un anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo de ratón
- b) es humanizado, humano o quimérico,
- c) se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio  $K_D$  menor de  $1 \times 10^{-5}$  M,
- d) se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio  $K_D$  menor de  $2 \times 10^{-6}$  M,
- e) se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio  $K_D$  menor de  $1 \times 10^{-6}$  M, o
- f) se une a Notch-1 humano con una constante de disociación en equilibrio  $K_D$  menor de  $2 \times 10^{-6}$  M.

9. El anticuerpo de acuerdo con las Reivindicaciones 6 o 7:

- a) que es un anticuerpo humano de longitud completa de las subclases IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, o
- b) es un anticuerpo humanizado de las subclases IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, o
- c) es un anticuerpo quimérico de las subclases IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

13  
14

10. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.
11. Una línea celular que produce de manera recombinante el anticuerpo o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.
12. Un oligonucleótido que codifica la cadena pesada o la cadena liviana del anticuerpo o de la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9.

\*\*\*\*\*