

BOGOT A - COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO N 1941
12304
3069700
6069701
No. 05-008403- -00004-0000
Fecha: 2008-05-28 15:55:09 Dep. 2020 NULCREACIONE R E D A
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII P. PISO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21 .no.com
jllico@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS DE GLICOPROTEÍNA
ASOCIADA CON ANTI-MIELINA (MAG)".-Clase A61K 39/395.-
Expediente número 05-008-403.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 18 de Enero de 2008 y a mi memorial de plazo de 14 de Abril de 2008.
2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su concepto técnico **No. 2665** bajo los acápites de claridad de solicitud, excepciones a la patentabilidad, usos y nivel inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**
- 3.1. **Descripción.**

En primera instancia, el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo descriptivo de la solicitud en estudio por considerar que *"El desarrollo experimental y los resultados presentados son insuficientes al no sustentar la materia reclamada; no se muestra el desarrollo de anticuerpos como los solicitados, y por ende no pueden demostrarse las ventajas técnicas del mismo, ni un efecto técnico sorprendente que pueda asociársele, como tampoco un aporte cualitativo al estado de la técnica"*.

Sobre este particular me permito manifestar que, tal como se encuentra presentado, el capítulo descriptivo de la presente solicitud es claro y suficiente al revelar los anticuerpos humanizados materia de la invención.

En primer lugar me permito señalar que la presente invención tiene como finalidad **proporcionar anticuerpos que se unan a la proteína asociada a mielina (anti-MAG) que mejoren la recuperación funcional y proporcionen neuroprotección en pacientes luego de una isquemia cerebral, cumpliendo con la condición que dichos anticuerpos no sean murinos** dado que "aunque los anticuerpos de murino por lo general se utilizan como agentes de diagnóstico, su utilidad como agente terapéutico ha sido probada solamente en algunos casos. Su aplicación limitada se debe en parte a que la administración repetida de monoclonales de murino en humanos, usualmente provoca respuestas inmunes humanas contra estas moléculas" (Páginas 6 y 7, descripción de la presente solicitud).

En este sentido, la descripción de la presente solicitud enseña de forma clara cómo están constituidos los anticuerpos humanizados que están siendo reclamados, y los ejemplos allí consignados brindan información suficiente para que la persona versada en la materia reconozca el aporte técnico que hace la presente solicitud.

Para ilustrar este hecho, me permito llamar la atención de ese Despacho a los ejemplos 2 a 5 (páginas 66 a 82 de la descripción), donde se muestra cómo los anticuerpos quiméricos y humanizados materia de la invención son capaces de unirse a MAG, y como el anticuerpo humanizado compite en la unión con el anticuerpo original de ratón. Estos resultados muestran que tanto el anticuerpo original como el anticuerpo humanizado se unen en una región similar (probablemente al mismo epítipo) y con afinidades similares a MAG de rata.

De la misma manera, los resultados de los ensayos de unión permiten inferir que los anticuerpos humanizados tendrán un efecto *in vivo* similar al que mostró el anticuerpo original de ratón comercial empleado para el ejemplo número 1 de la descripción (páginas 53-66), por lo que **los anticuerpos de la invención solucionan el problema técnico planteado de suministrar anticuerpos anti-MAG que efectivamente se unan a MAG con una afinidad similar a los anticuerpos de modelo animal y que no sean murinos.**

Así, la persona versada en la materia reconocería las ventajas técnicas de la presente invención a partir de las enseñanzas consignadas en la descripción de la solicitud en estudio.

Adicionalmente, el Señor Examinador señala que "en la información presentada no se incluye el desarrollo de los ensayos experimentales de anticuerpos

como los descritos y/o reivindicados; solamente se presentan resultados de ensayos in vivo con un anticuerpo anti-MAG comercialmente disponible".

A este respecto me permito señalar que, tal como se expuso anteriormente, el ejemplo 1 comprueba que **los anticuerpos monoclonales murinos que son la base de los anticuerpos de la invención, efectivamente presentan actividad en la recuperación post isquemia en modelo animal.**

Me permito resaltar que la finalidad de la invención es proporcionar anticuerpos anti-MAG **que sean aptos para ser empleados en humanos.** Para tal fin el anticuerpo murino base es humanizado. El objetivo de revelar el ensayo 1 es el de comprobar que **un anticuerpo que comparte los mismos CDRs que los incluidos en los anticuerpos humanizados revelados en la invención, tiene actividad biológica frente a la glicoproteína asociada a mielina en un modelo animal.** Estos resultados permiten inferir que los anticuerpos humanizados de la invención efectivamente tendrán la misma actividad biológica.

El hecho que los anticuerpos humanizados mantendrían la misma actividad biológica que los anticuerpos murinos originales, es comprobado en el ejemplo 5 (página 73 de la descripción), donde se muestra como los anticuerpos humanizados de la invención tienen una afinidad por MAG similar a la presentada por los anticuerpos murinos, indicando que sus sitios de unión permanecen inalterados y, por lo tanto, su actividad *in vivo* será muy parecida.

De esta forma, los ejemplos revelados en la descripción permiten que **la persona versada en la materia reconozca que los anticuerpos materia de la invención tendrán actividad biológica in vivo y que serán más seguros en el empleo en humanos (al ser humanizados),** identificando así, el aporte técnico que realiza la solicitud en estudio.

Me permito resaltar que el hecho de que **los anticuerpos humanizados de la invención retengan la actividad de unión y neutralización de MAG que tienen los análogos murinos, se constituye en sí mismo en un hecho sorprendente,** toda vez que, como sería claro para la persona versada en la materia, el proceso de humanización en muchos de los casos reduce o elimina completamente la afinidad de unión de los anticuerpos.

En este punto, me permito referirme a la consideración que sobre la descripción de una solicitud de patente realiza el Manual Andino para el examen de patentes:

*"El propósito de la descripción es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio en el arte pueda **poner en práctica** la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para **conocer** el aporte que se está haciendo a la tecnología".¹(Resaltado fuera de texto).*

Dentro de este marco de ideas, la descripción de la presente solicitud es clara y suficiente, toda vez que la persona versada en la materia podría, a partir de sus enseñanzas reproducir los anticuerpos humanizados anti-MAG objeto de la invención y conocer inequívocamente que el aporte realizado a la tecnología es el de proporcionar anticuerpos humanizados que se unen efectivamente a MAG y que son adecuados para ser empleados en humanos.

De esta forma, la descripción de la solicitud en estudio cumple con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. Capítulo Reivindicatorio.

De otro lado, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio "en general carece de concisión y claridad", exponiendo objeciones específicas sobre algunas de las reivindicaciones presentadas.

Adicionalmente, el Señor Examinador objeta puntualmente algunas de las reivindicaciones por referirse a **Excepciones a la patentabilidad** ó a **Usos o segundos usos**.

Me permito manifestar que, acatando estas objeciones, es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de forma tal que este sea completamente claro al reclamar los anticuerpos humanizados objeto de la invención, y no haga referencia a métodos terapéuticos o usos.

¹ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 33.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio queda constituido por **15** reivindicaciones que tienen como base las originalmente presentadas, que han sido modificadas para contribuir a su claridad.

Me permito manifestar que dichas modificaciones no se constituyen de forma alguna en una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que dichas modificaciones tienen pleno sustento en la descripción tal como me permito mostrar a continuación:

- Reivindicaciones 1 y 2. Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicación 3 (Nueva Reivindicación 1). Para clarificar esta reivindicación se ha introducido la expresión "**humanizado**" al hacer referencia al anticuerpo anti-MAG materia de la invención. De igual forma, para delimitar claramente dicho anticuerpo se ha eliminado la expresión "*o un fragmento funcional del mismo*".
- Reivindicación 4 (Nueva Reivindicación 2). Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada.
- Reivindicación 5. Como consecuencia de la modificación realizada sobre la reivindicación 3 (nueva reivindicación 1), esta reivindicación es **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- Reivindicaciones 6 y 7 (nuevas reivindicaciones 3 y 4). Para hacer más claras estas reivindicaciones se ha eliminado la expresión "*o un fragmento funcional del mismo*" al referirse al anticuerpo de la invención. Se han ajustado las dependencias acorde con la nueva numeración.
- Reivindicaciones 8 y 9 (nuevas reivindicaciones 5 y 6). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las originalmente presentadas.
- Nueva reivindicación 7. Esta reivindicación hace referencia a la secuencia de polinucleótidos que codifica cualquiera de las secuencias de aminoácidos materia de la presente solicitud. Dichas secuencias se encuentran reveladas en las páginas 19 a 22 de la descripción.

- Reivindicaciones 10 a 16 (nuevas reivindicaciones 8 a 14). Con el fin de hacer aún más claras estas reivindicaciones, se han modificado de forma tal que se hace primero referencia al número de la secuencia de polinucleótidos que se está reclamando y, posteriormente, al número de la secuencia de aminoácidos que codifica dicha secuencia de polinucleótidos. **Todas las secuencias reclamadas se encuentran reveladas explícitamente dentro de la descripción (páginas 15 a 17 y 19 a 22).**
- Reivindicación 17 (nueva reivindicación 15). Para guardar congruencia con las demás reivindicaciones se ha sustituido el término "alterado" por "**humanizado**" al hacer referencia al anticuerpo de la invención.
- Reivindicación 18. Acatando la objeción del Señor Examinador con respecto a esta reivindicación por considerar un método de tratamiento me permito manifestar que, **debidamente autorizado por mi representado, esta reivindicación ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.**
- Reivindicación 19. Tomando en consideración la objeción presentada por el Señor examinador con respecto a esta reivindicación por hacer referencia a un uso, **es deseo del solicitante eliminarla del capítulo reivindicatorio.**
- Reivindicación 20. Acatando la objeción del Señor Examinador con respecto a esta reivindicación por considerar un método de tratamiento, **es deseo del solicitante eliminarla del capítulo reivindicatorio.**
- Reivindicación 21. Tomando en consideración la objeción presentada por el Señor examinador con respecto a esta reivindicación por hacer referencia a un uso, **esta reivindicación ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.**
- Reivindicaciones 22 a 26. Considerando la objeción presentada por el Señor Examinador con respecto a estas reivindicaciones por referirse a métodos de tratamiento, **es deseo del solicitante eliminarlas del capítulo reivindicatorio.**

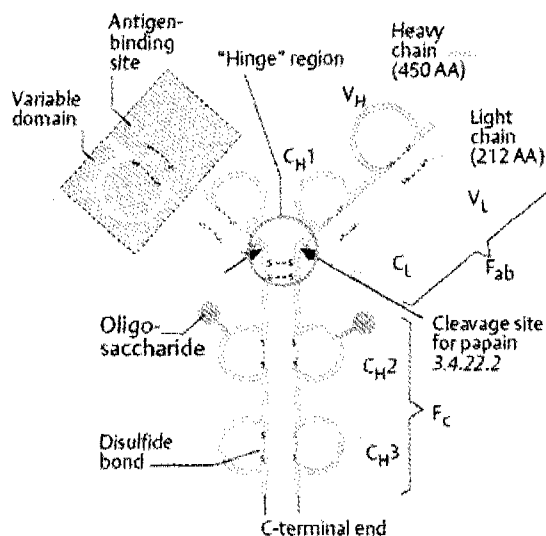
De otro lado, con respecto a las reivindicaciones 6 a 9 (nuevas reivindicaciones 3 a 6) el Señor examinador señala que *"Se incluye materia que no es caracterizante del anticuerpo y sus productos relacionados, al realizar la reclamación de los mismos por medio de generalidades y/o posibilidades indeterminadas y/o según condiciones totalmente conocidas en el estado de la técnica, todas estas que no permiten establecer las propiedades nuevas inventivas de lo reclamado. Se define la conformación del anticuerpo a través de secuencias que no guardan una relación estructural aparente, ni funcional probada y según múltiples posibilidades"*.

A este respecto me permito manifestar que las reivindicaciones presentadas consideran las características fundamentales que definen un anticuerpo, como es la secuencia de sus regiones variables, identificando de forma inequívoca el tipo de anticuerpo al cual se está haciendo referencia, lo cual es aún más claro a la luz de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio anteriormente expuestas.

De esta forma, las reivindicaciones resaltadas por el Señor Examinador hacen referencia al tipo de región variable de cadena pesada o de cadena liviana que pueden contener los anticuerpos materia de la presente solicitud. Dichas cadenas han sido modificadas por la inclusión de secuencias de CDRs murinos que dirigen su actividad anti-MAG.

Como sería claro para la persona versada en la materia, *"los anticuerpos típicamente comprenden cadenas pesadas enlazadas juntas a través de enlaces de disulfuro y dos cadenas ligeras. Cada cadena ligera está enlazada a una cadena pesada respectiva a través de enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable seguido por un número de dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable en un extremo y un dominio constante en su otro extremo. El dominio variable de cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada. El dominio constante de la cadena ligera está alienado con el primer dominio constante de la cadena pesada. Los dominios constantes están alineados con el primer dominio constante de la cadena pesada. Los dominios constantes en la cadena ligera y pesada no están involucrados directamente en la unión del anticuerpo al antígeno"* (Página 5 de la descripción). La figura siguiente ilustra la estructura general de un anticuerpo²:

² Koolman, "Color Atlas of Biochemistry", 2nd edition Thieme, 2005, pág. 300



Teniendo estos hechos en consideración, la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la presente solicitud, reconocería que las reivindicaciones señaladas muestran las diferentes posibilidades de combinación de secuencias de región variable dentro de las cadenas pesadas y las cadenas livianas de los anticuerpos humanizados de la presente invención. Todas las secuencias presentadas en estas reivindicaciones están relacionadas entre sí por contener secuencias de anticuerpos no humanos que tienen actividad anti-MAG.

De la misma forma, acerca de las reivindicaciones 6 a 9 (nuevas reivindicaciones 3 a 6) el Señor Examinador asegura que "en las cláusulas dependientes se incluye materia más amplia que la reclamada en la reivindicación independiente, ampliando la materia inicial y estableciendo falsa dependencia entre las mismas (p.e. cláusulas 6-9 donde se incluyen secuencias no contempladas inicialmente o no relacionadas con las reclamadas en la cláusula 1)".

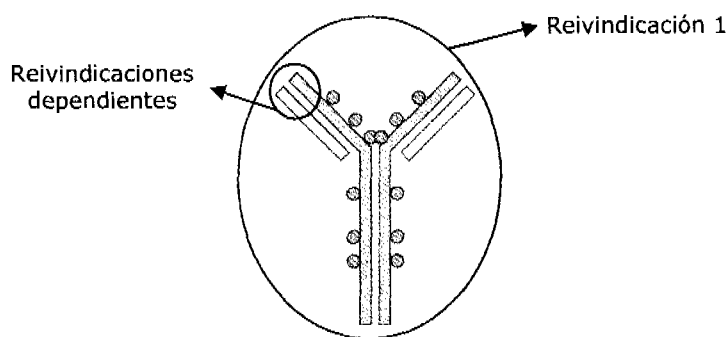
A este respecto me permito señalar que la nueva reivindicación 1 claramente señala que **los anticuerpos de la invención contienen dentro de sus dominios variables de las cadenas pesadas y livianas regiones hipervariables CDRs** tal como las definidas en las secuencias SEC ID No: 1 a 7. Como sería claro para la persona versada en la materia "los dominios variables de la cadenas ligera y pesada tiene la misma estructura general y cada domino comprende una estructura de cuatro regiones, cuyas secuencias están relativamente conservadas, conectadas mediante tres regiones determinantes complementarias (CDRs), por lo general referidas como regiones hipervariables" (página 5 de la descripción).

Dicha persona versada en la materia reconocería entonces que **la reivindicación 1 considera un anticuerpo humanizado, definiendo únicamente los CDRs incluidos dentro de dicho anticuerpo de la invención.**

Es decir se esta puntualizando solamente una pequeña parte de la región variable de las cadenas pesadas o livianas del anticuerpo.

Por su parte, las reivindicaciones dependientes 6 a 9 (nuevas 3 a 6), resaltadas por el Señor examinador, consideran los casos particulares en los cuales dichas **regiones variables**, tanto de la cadena pesada como de la cadena liviana, que **están incluidas dentro de los anticuerpos humanizados de la invención** (considerados en la reivindicación 1), corresponden a ciertas secuencias específicas (SEC No: 13 a 19) y las posibles combinaciones de secuencias variables de cadena pesada con secuencias variables de cadena ligera.

Es decir, dichas reivindicaciones están haciendo referencia a la secuencia que constituye **toda la región variable** del anticuerpo considerado en la reivindicación 1, tal como lo muestra la siguiente figura.



Siendo un caso particular de dicho anticuerpo de la reivindicación 1, cada una de las reivindicaciones dependientes es por tanto de menor alcance que la reivindicación 1, por lo que las dependencias estarían correctamente establecidas.

Me permito resaltar que la reivindicación 1 señala dichos CDRs por ser las regiones que tienen mayor relevancia en la actividad del anticuerpo para la unión y neutralización de MAG. Sin embargo, dicha reivindicación no excluye las demás secuencias, porque, como se mencionó anteriormente, **dicha reivindicación hace referencia a todo el anticuerpo humanizado**, que posee ciertas regiones CDRs específicas tanto en su cadena pesada como en su cadena ligera, sin especificar las secuencias correspondientes a las regiones variables de dichas cadenas pesadas y ligeras.

Por último el Señor Examinador declara que *"la identificación de las secuencias no es constante, algunas veces se denominan por su número y otras veces se*

relaciona la secuencia tal como es, sin relacionar unas con otras; igualmente no se presentan en las figuras todas las secuencias mencionadas y no se restringe la reclamación a las secuencias características que confiriesen novedad e inventiva y que se hallasen suficientemente sustentadas".

Con respecto a este particular me permito señalar que las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio han unificado la referencia a las secuencias, siendo dicha referencia únicamente por su número de forma tal que sea más claro para el lector.

Por otro lado, todas las secuencias a las cuales hacen referencia las reivindicaciones, son secuencias características de la invención que se encuentran reveladas explícitamente en la descripción de la presente solicitud (páginas 15 a 17 y 19 a 22).

Me permito precisar que las figuras anexas a la descripción (Figuras 1 a 3) consideran las **secuencias completas** de cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos **quiméricos** de la invención, o la secuencia completa de los anticuerpos **humanizados** derivados de IgG1, lo que significa que la secuencia incluye tanto la región variable como la región constante de la cadena. Por ejemplo, la secuencia SEC No. 32 de la figura 5, muestra **la secuencia completa de cadena pesada de un anticuerpo humanizado** la cual incluye las secuencias SEC No. 5 y 14 dentro de su región variable.

Considerando lo anterior, todas las secuencias reclamadas en el capítulo reivindicatorio cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud y se constituyen en secuencias características de la invención, por lo tanto la afirmación del Señor Examinador acerca de que *"se reclama material sin sustento descriptivo suficiente, existiendo una inconsistencia con el capítulo descriptivo"* carecería de fundamento, toda vez que se ha demostrado que todo lo considerado en las reivindicaciones ha sido revelado de forma específica dentro de la descripción de la presente solicitud.

De otro lado, el Señor Examinador señala que *"se reclama de manera independiente materia que debe relacionarse con la cláusula principal u otras"*, haciendo referencia a las reivindicaciones 10 a 16 (nuevas reivindicaciones 8 a 14).

Me permito señalar que estas reivindicaciones **no pueden ser dependientes porque están reclamando las secuencias de nucleótidos** que codifican las

secuencias de aminoácidos que conforman las regiones variables de las cadenas pesadas o ligeras del anticuerpo de la invención. **Todas las reivindicaciones anteriores hacen referencia al anticuerpo humanizado anti-MAG** y a sus secuencias de la región variable (secuencias de aminoácidos), por lo que las reivindicaciones que consideran las secuencias de nucleótidos a partir de las cuales se pueden obtener las regiones variables de los anticuerpos de la invención no pueden vincularse de forma directa a las reivindicaciones anteriores.

Para finalizar, me permito resaltar que las modificaciones anteriormente reseñadas junto con los argumentos expuestos hacen que el capítulo reivindicatorio sea completamente claro al reclamar los anticuerpos humanizados materia de la presente solicitud, cumpliendo por tanto con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

Así mismo, permito señalar que las objeciones referidas a excepciones a la patentabilidad y referencias a usos han sido debidamente superadas mediante la eliminación de aquellas reivindicaciones a las que el examinador hizo referencia.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Para objetar la altura inventiva de la solicitud en estudio el Señor Examinador cita las enseñanzas del documento **WO9522344 (D1)**. Con respecto a este documento el Señor Examinador declara *"siendo el problema técnico persistente, sin evidencia concluyente de un efecto técnico extraordinario, y teniendo en cuenta que los productos y procedimientos relacionados en la solicitud eran del conocimiento de un técnico medio al momento de la invención, el desarrollo reclamado se deriva evidentemente del estado de la técnica y por lo tanto carece de actividad inventiva"*.

A este respecto me permito manifestar que existen diferencias significativas entre las enseñanzas del documento D1 y la presente solicitud, que harían que la persona versada en la materia no encontrara motivación alguna en las enseñanzas de dicho documento para llegar a los anticuerpos humanizados materia de la presente solicitud.

El citado documento **D1 revela el uso de la glicoproteína asociada a mielina (MAG) en la regulación del crecimiento de neuronas tanto en el sistema nervioso periférico (PNS) como en el sistema nervioso central (CNS).**

La **primera diferencia** que existe entre el documento D1 y la presente solicitud radica en el **problema que se desea resolver**.

El documento D1 claramente manifiesta que dado el hecho de que "A la fecha ninguna de las proteínas inhibitorias de mielina ha sido identificada a nivel molecular. Sería altamente deseable proveer este tipo de proteínas inhibidoras derivadas de mielina para poder encontrar agentes que superen la inhibición del crecimiento y que puedan permitir el crecimiento regenerativo de axones dañados en el CNS de mamíferos". (Página 2, líneas 9 a15, D1) Por lo tanto, el documento **D1 está encaminado a identificar que tipo de proteínas asociadas a mielina se encuentran relacionadas con la inhibición de crecimiento de células nerviosas.**

Por su parte, la presente solicitud parte del hecho de que "Aunque los antagonistas de MAG han sido postulados como útiles para la promoción del desarrollo de axones después del daño (**WO9522344**, WO9701352 y WO9707810), **estas declaraciones no están soportadas por datos in vivo**. Además, el papel de MAG como un inhibidor del crecimiento de axones a partir de neuronas CMS in vivo no está probado (Li CM y otros (1994) Nature 369, 747-750; Montag, D y otros (1994) Neuron 13, 229-246; Lassmann H y otros (1997) GLIA 19, 104-110; Li C y otros (1998) J. Neuro. Res 51, 210-217; Yin X y otros (1998) J, Neurosci, 18, 1953-1962; Bartsch U y otros (1995) Neuron 15 1375-1381; Li M y otros (1996) 46, 404-414)." (Página 4 de la descripción)

Por lo tanto, **la presente invención resuelve el problema de proporcionar anticuerpos efectivos en la unión y neutralización de MAG que tengan actividad similar a los anticuerpos conocidos para tal fin en modelo animal, pero que no sean anticuerpos murinos** (páginas 6 a 8 de la descripción).

Por otro lado, si bien el documento D1 considera que los anticuerpos pueden ser antagonistas de MAG y por tanto pueden ser útiles en la regulación de la inhibición del crecimiento de neuronas, dicho documento **no establece de manera específica que tipo de anticuerpos podrían ser empleados para tal fin**.

Las enseñanzas del documento **D1** brindarían a la persona versada en la materia **información general sobre la utilidad de los anticuerpos como antagonistas de MAG, enumerados entre otros posibles antagonistas** (ver por ejemplo reivindicación 4, página 23, D1). Sin embargo, dicha persona versada

en la materia no encontraría motivación alguna para seleccionar específicamente anticuerpos humanizados que contengan las regiones hipervariables CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1 CDRL2 y CDRL3, reveladas en la presente solicitud, incluidas dentro de cadenas pesadas y ligeras de un anticuerpo humano.

Me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que la parte del documento D1 señalada por el Señor Examinador, hace referencia general a todos los tipos de anticuerpos que pueden ser obtenidos, ya sea por inmunización de animales por inyección (página 14, líneas 22 a 35), anticuerpos monoclonales por técnicas como el hibridoma (página 15, líneas 4 a 15) y anticuerpos quiméricos (humano - ratón u otro animal) ó totalmente humanos. Sin embargo, dicho documento no revela ejemplos específicos de ninguno de los anticuerpos mencionados, ni proporciona ensayos in vivo que muestren cuales pueden ser los epítopes a los cuales se unen ~~de~~ dichos anticuerpos.

Me permito puntualizar que, como es claro a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, la presente solicitud reclama específicamente anticuerpos humanizados anti-MAG, los cuales no se encuentran mencionados en el documento D1. Tal como lo define la presente solicitud *"Un "anticuerpo quimérico" se refiere a un tipo de anticuerpo diseñado por ingeniería que contiene una región variable de existencia natural (cadena ligera y cadenas pesadas) derivadas de un anticuerpo donador en asociación con regiones constantes de cadena ligera y cadena pesada derivadas de un anticuerpo "aceptor" (página 24 de la descripción). Por otro lado, "Un "anticuerpo humanizado" se refiere a un tipo de anticuerpo diseñado por ingeniería que tiene sus CDRs derivados de una inmunoglobulina de donador no humano, las partes derivadas de inmunoglobulina restantes de la molécula siendo derivadas de una (o más) inmunoglobulina(s) humanas. Además, los residuos de soporte de estructura pueden ser alterados para conservar la afinidad de unión". (Página 25 de la descripción).*

De esta forma, para obtener los anticuerpos humanizados materia de la presente solicitud la persona versada en la materia debería primero plantearse el problema de proveer anticuerpos anti-MAG efectivos no murinos, posteriormente tendría que escoger específicamente tres CDRs de cadena pesada y 3 CDRs de cadena ligera de un anticuerpo murino, y combinarlos con secuencias específicas de región variable de cada tipo de

cadena, empleando como base la región constante (tanto de cadena pesada como de cadena liviana) de una inmunoglobulina humana.

Como se mencionó anteriormente, el hecho que este anticuerpo humanizado se una a MAG animal y humana y compita por la unión con el análogo murino es, en sí mismo, un hecho sorprendente.

Por otro lado, el Señor examinador asegura que "el concepto de desarrollar anticuerpos quiméricos humanizados en el laboratorio, entre los que se encuentran anticuerpos anti-MAG, y diseñar y alternar secuencias específicas para mejorar su afinidad a la molécula objetivo y/o su reactividad, tal como lo enseña Kabat Et al. y se reconoce en la solicitud en estudio, era ampliamente conocido en el estado de la técnica".

Me permito señalar que, si bien es cierto que las secuencias de CDRs están contenidas en la base de datos de Kabat, y que la quimerización o humanización de anticuerpos es conocida en el estado de la técnica, no existe ninguna indicación ni en dicha base de datos ni en el citado documento D1 que lleve a la persona versada en la materia a seleccionar específicamente dichas secuencias, combinarlas con otras secuencias específicas de región variable e introducir esto en una inmunoglobulina humana, para buscar anticuerpos que regulen la actividad de MAG y que sean seguros para ser empleados en humanos.

Como sería claro para la persona versada en la materia, para que se mantenga la afinidad del anticuerpo al blanco deseado luego del proceso de humanización, las secuencias introducidas dentro de un anticuerpo humano deben mantener su conformación. Muchas veces esto no ocurre, probablemente debido a una distorsión de dicha conformación provocada por el soporte de anticuerpo humano, y se pierde o reduce su afinidad de unión.

Consecuentemente, la persona versada en la materia no podría simplemente seleccionar al azar secuencias de regiones hipervariables de anticuerpos de murino e introducirlas dentro de una inmunoglobulina humana y esperar que la actividad anti-MAG se mantuviera. Me permito reiterar que el citado documento no brinda ninguna información relevante sobre cuales secuencias hipervariables serían útiles para la humanización del anticuerpo de tal forma que se mantenga la afinidad hacia MAG.

En este punto, me permito referirme a lo que considera el Manual Andino de examen de patentes con respecto a la evaluación de nivel inventivo:

*"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)".³ (Resaltado fuera de texto)*

Como claramente se ha establecido, **al no existir ninguna indicación en el citado documento D1 que lleve a la persona versada en la materia a combinar las secuencias necesarias para llegar a los anticuerpos humanizados materia de la invención, dicho documento no podría afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.**

5. **CONCLUSIÓN.**

Los argumentos expuestos y las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, han demostrado que la presente solicitud es clara al revelar y reclamar los anticuerpos humanizados anti-MAG objeto de la invención.

Así mismo, las limitaciones introducidas al nuevo capítulo reivindicatorio permitieron superar las objeciones del señor Examinador dirigidas a inclusión de métodos de tratamiento y usos.

Finalmente, los argumentos discutidos con respecto al documento D1 establecieron de forma incontrovertible que la persona versada en la materia no podría llegar a dichos anticuerpos de la invención a partir de las enseñanzas del citado documento D1, demostrando de esta forma el nivel inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente a las enseñanzas del arte más próximo.

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 08-42,339, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

³ Ibid página 3. Ver Página 77.

LLORED & CIA. S. A.

7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

Ricaurte *Alicia Lloreda.*

cc # 39.690.713
TP # 53.215



ALICIA LLORED RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-008403- -00004-0000

Fecha: 2008-05-28 15:55:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800174029-2

RECIBO OFICIAL DE PAGO : 05 - 42,339
FECHA : MAYO 28 DE 2008

***** DONACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
LAPEBA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574693	28/05/2008	5,000,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50006-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
	12 MARCAR Y LEYER DOMICILIALES	103,000.00
	TOTAL :	103,000.00

CIENTO TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

REIVINDICACIONES

- 5 ①. Un anticuerpo anti-MAG humanizado que comprende:
un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende
regiones hipervariables CDRH1, como se define en SEC ID No:4,
CDRH2, como se define en SEC ID No:5 y CDRH3 como se define
en SEC ID No:6, y un dominio variable de cadena ligera (V_L) que
comprende regiones hipervariables en secuencia CDRL1 como se
10 define en SEC ID No:1, CDRL2 como se define en SEC ID No:2, y
CDRL3 como se define en SEC ID No:3.
2. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, el cual
es monoclonal.
- 15 3. Un anticuerpo de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2,
que comprende una región variable de cadena pesada que
comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: SEC
ID No: 13, SEC ID No: 14, SEC ID No: 15. *with long seq.*
- 20 4. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 3, que
además comprende una región variable de cadena ligera que
comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: SEC
ID No: 16, SEC ID No: 17, SEC ID No: 18 o SEC ID No:19.
- 25 5. Un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, que comprende:
un fragmento variable de cadena pesada que comprende
SEC ID No: 13, 14 ó 15
30 y una parte constante o fragmento del mismo de una cadena

pesada humana

y un fragmento variable de cadena ligera que comprende SEC ID No: 16, 17, 18 ó 19 y una parte constante o fragmento del mismo de una cadena ligera humana.

5

⑥. Un anticuerpo humanizado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado de los anticuerpos que comprenden:

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC ID No: 13 y una región variable de cadena ligera que comprende SEC ID No: 16;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC ID No: 13 y una región variable de cadena ligera que comprende SEC ID No: 17;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC ID No: 13 y una región variable de cadena ligera que comprende SEC ID No: 18;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC ID No: 13 y una región variable de cadena ligera que comprende SEC ID No: 19;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC ID No: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende SEC ID No: 16;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC ID No: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende SEC ID No: 17;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC ID No: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende SEC ID No: 18;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC

ID No: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende
SEC ID No: 19;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC
ID No: 15 y una región variable de cadena ligera que comprende
5 SEC ID No: 16;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC
ID No: 15 y una región variable de cadena ligera que comprende
SEC ID No: 17;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC
10 ID No: 15 y una región variable de cadena ligera que comprende
SEC ID No: 18;

Una región variable de cadena pesada que comprende SEC
ID No: 15 y una región variable de cadena ligera que comprende
SEC ID No: 19.

15

⑦ Un polinucleótido que codifica la secuencia de
polipéptidos definida en SEC ID No: 13, SEC ID No: 14, SEC ID
No: 15, ó SEC ID No: 16, SEC ID No: 17, SEC ID No: 18, SEC ID
No: 19, ó, SEC ID No: 20. *SEC natural?
no*

20

⑧ Una Secuencia de polinucleótidos de SEC ID No: 20
codificando la secuencia de aminoácidos SEC ID No: 13.

25

⑨ Una Secuencia de polinucleótidos de SEC ID No: 21
codificando la secuencia de aminoácidos SEC ID No: 14.

⑩ Una Secuencia de polinucleótidos de SEC ID No: 22
codificando la secuencia de aminoácidos SEC ID No: 15.

30

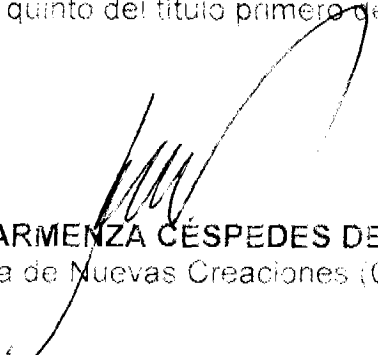
⑪ Una Secuencia de polinucleótidos de SEC ID No: 23

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Los argumentos del solicitante fueron tenidos en cuenta para la elaboración del presente oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2. literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No.
484

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202052

codificando la secuencia de aminoácidos SEC ID No: 16.

12. Una Secuencia de polinucleótidos de SEC ID No: 24
codificando la secuencia de aminoácidos SEC ID No:17.

5

13. Una Secuencia de polinucleótidos de SEC ID No: 25
codificando la secuencia de aminoácidos SEC ID No:18.

14. Una Secuencia de polinucleótidos de SEC ID No: 26
10 codificando la secuencia de aminoácidos SEC ID No: 19.

15 (15) Una composición farmacéutica que comprende un
anticuerpo anti-MAG humanizado o un fragmento funcional del
mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 junto con un
diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

PubMed

U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health



Display Settings: Abstract

Biochem Biophys Res Commun. 1989 Dec 29;165(3):1162-9.

cDNA cloning of mouse myelin-associated glycoprotein: a novel alternative splicing pattern.

Fujita N, Sato S, Kurihara T, Kuwano R, Sakimura K, Inuzuka T, Takahashi Y, Miyatake T.

Department of Neurology, Niigata University, Japan.

The structures of three forms of mouse myelin-associated glycoprotein mRNAs were determined from full-length cDNA clones. Two forms of mRNAs have been reported to be different by alternate inclusion of exon 2 and 12 in rat brain. One of the three forms of clones obtained here appeared to be a novel mRNA which lacked both the exon 2 and 12 portions, although others were identical splicing patterns to those of rat. Northern blot analysis using specific probes to mRNAs with or without the exon 2 portion in normal and quaking mouse confirmed that the splicing of exon 2 and 12 occurred independently.

PMID: 2482022 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Abogada
Alicia Lloreda Ricaurte

ASUNTO Radicación 05-8403
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio 1372
 Folios 005

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional PCT/EP2003/008749
Fecha de Presentación Internal. 05/08/2003

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 22 a 104 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios: 105 a 114 como se radicó inicialmente.
 Folios: 163 a 166 modificadas el 28/05/2008
Figuras: Folios: 115 a 123 como se radicó inicialmente.
Respuesta del solicitante: Folios: 146 a 161 radicada el 28/05/2008 .
Prioridad: 06/08/2002, Gran Bretaña, GB0218230.1
 06/08/2002, Gran Bretaña, GB0218232.7
 06/08/2002, Gran Bretaña, GB0218234.3
 06/08/2002, Gran Bretaña, GB0218229.3

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Anticuerpos de glicoproteína asociada con anti-mielina (MAG)".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en anticuerpos alterados para glicoproteína asociada con Mielina (MAG), formulaciones farmacéuticas que los contienen y uso de los mismos en tratamiento y/o profilaxis de enfermedades / trastornos neurológicos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de métodos novedosos conducentes a la disminución de la muerte celular que se presenta luego del cese de flujo sanguíneo en los eventos de derrame cerebral.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo alterado o fragmento funcional del mismo, el cual se une y neutraliza MAG.

IPC: A51K 39/395.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

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

1) La reivindicación 7 que trata sobre un polinucleótido está definida a partir de múltiples secuencias aminoácidas lo cual es una inconsistencia puesto que estas secuencias son diferentes entre sí. Por otra parte, esta reivindicación resulta redundante con las reivindicaciones 9 a 14, que definirían la misma materia, pero precisando las secuencias equivalentes para cada caso.

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

4. 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 06/08/2002

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 95/ 22344	"Therapeutic use of myelin associated glycoprotein"	24/08/1995
D2	Fujita Sato, <i>et al</i> Biochem Biophys Res Commun 1989 Dec 29 165(3):1162-9	"cDNA cloning of mouse myelin-associated glycoprotein: A novel alternative splicing pattern"	29/12/1989

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La solicitud en estudio reclama moléculas de anticuerpo quimérico humanizado que tienen especificidad para MAG humano que comprende para la cadena pesada un CDRH1, un CDRH2 o un CDRH3; y un CDRL1, un CDRL2 o un CDRL3 para la cadena ligera, todos con secuencias suministradas, composiciones que los contienen y los polipeptidos que codifican para los CDR de las cadenas livianas y pesadas (reivindicación 1-3, 10-16).

Considerando:

- 1) que en el estado del arte era conocida la secuencia aminoácida y nucleótica del gen de la glicoproteína de ratón, tal como divulga el documento de Sato, et.al, 1989 (D2), en el cual se discrimina las formas alternativas de expresión de este gen y da a conocer las secuencias conservadas del mismo (ver resumen);
- 2) que en el estado del arte también se conocía los anticuerpos anti-MAG de ratón, tal como divulga la misma solicitud (ver ejemplos 1.2) puesto que esta utiliza formas comerciales de estos anticuerpos para realizar las comparaciones de actividad de la forma quimérica y humanizada del mismo;
- 3) que el documento WO9522344 (D1) divulga anticuerpos quiméricos humanizados y/o monoclonales específicos para MAG o sus fragmentos de unión obtenidos según las técnicas conocidas [página 14, párrafo 20; página 15, párrafo 5-35]; igualmente D1 enseña compuestos que contienen dichos anticuerpos [página 18, párrafo 15]. La única diferencia que se presenta D1 con la solicitud, se refiere a la introducción de secuencias específicas en los anticuerpos;
- 4) que el concepto de desarrollar anticuerpos quiméricos humanizados en el laboratorio, entre los que se encuentran anticuerpos anti-MAG, y diseñar y alternar secuencias específicas para mejorar su afinidad a la molécula objetivo y/o su reactividad, tal como lo enseña Kabat Et. Al. y se reconoce en la solicitud en estudio, era ampliamente conocido en el estado de la técnica, de manera que la invención presentada (anticuerpos y productos relacionados (composiciones y polinucleótidos)) solo puede reconocerse como una alternativa a los productos existentes en el estado de la técnica al momento de su reclamación.
- 5) que en la solicitud en estudio no se demuestra un efecto técnico sorprendente asociado a algún anticuerpo como los reclamados. Tal como lo manifiesta el mismo solicitante, el anticuerpo provisto por la invención se une al mismo epítipo del anticuerpo murino conocido y presenta una actividad de inmunogenicidad equivalente a éste.

De esta manera, según el estado de la técnica, siendo el problema técnico persistente, sin evidencia concluyente de un efecto técnico extraordinario, y teniendo en cuenta que los productos y procedimientos relacionados en la solicitud eran del conocimiento de un técnico medio al momento de la invención, el desarrollo reclamado se deriva evidentemente del estado de la técnica y por lo tanto carece de actividad inventiva, incumpliendo con el artículo 18 de la D486.

6. Conclusión:

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

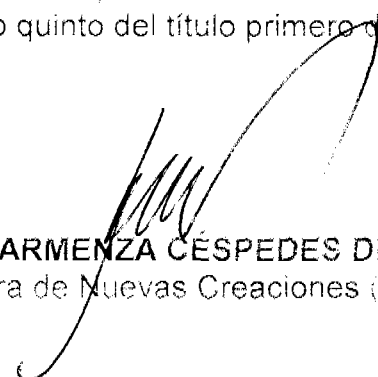
Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WC9522344	1-15	Nivel Inventivo
D2	Fujita Sato, et al. Biochem Biophys Res Commun 1989 Dec; 29:165(3):1132-9.	1-15	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Los argumentos del solicitante fueron tenidos en cuenta para la elaboración del presente oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No.
484

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No.202052