

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-068980-00011-0000

Fecha: 2014-01-08 16:53:02

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 19

Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Re: Expediente N° 12-068.980

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTICUERPO ANTI-TSLP
MODIFICADO POR TÉCNICAS DE INGENIERÍA GENÉTICA"

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2012/000048

RESPUESTA AL OFICIO No. 15748, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 034
DE FECHA 27 DE AGOSTO 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 al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado voluntariamente el 21 de junio de 2012.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 12, 13 y 15;
- en la Reivindicación 9 se incluyó la región de cadena pesada y la región de cadena variable, de acuerdo con la Reivindicación 1;
- en la nueva Reivindicación 17 se modifica la frase "una célula huésped" por "una célula huésped aislada".

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 las Reivindicaciones 13 y 15 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 13 y 15 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- i) La Examinadora señala frente a las Reivindicaciones 2 y 3 que no se define el anticuerpo reclamado por medio de su estructura completa, es decir, por medio de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y cadena pesada.

ii) La Examinadora señala que la definición de anticuerpo humanizado de la Reivindicación 7 debe realizarse indicando las modificaciones específicas realizadas y las secuencias empleadas para obtener dicha conformación.

iii) La Examinadora menciona que la molécula de ácido nucleico de la Reivindicación 9 debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleótida de la misma y hacer referencia a las secuencias del anticuerpo completo.

iv) La Examinadora menciona que la composición de la Reivindicación 14 debe ser caracterizada a partir de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos.

v) La Examinadora señala que las Reivindicaciones 6, 10 y 16 que hacen referencia a un vector de ADN recombinante debe ser caracterizado por los elementos que conforman este vector, específicamente por las secuencias de nucleótidos que incluyen, donde tanto las secuencias, la conformación y la actividad de estos vectores debe estar completamente sustentada en la descripción. La definición únicamente por el depósito no es aceptable, porque no permite la caracterización estructural. Adicionalmente, la Examinadora señala que la célula huésped no humana transformada, de las Reivindicaciones 11 y 17, deben ser definidas como una línea celular y estar sustentada con el número de depósito.

vi) Con respecto al Capítulo Descriptivo, la Examinadora sostiene que debido a que la solicitud se refiere a material biológico, es necesario presentar el certificado de depósito para el vector.

vii) Finalmente, la Examinadora señala con relación a la Reivindicación 12, que los métodos de producción deben ser caracterizados a partir de las etapas específicas que poseen e indicar las modificaciones específicas realizadas al anticuerpo.

b- i) En primer lugar, respetuosamente difiero de la apreciación de la Examinadora con respecto a las Reivindicaciones 2 y 3, ya que dichas reivindicaciones son dependientes de la Reivindicación 1, la cual reclama particularmente un compuesto de unión que se une específicamente a TSLP humana que comprende

una región variable de cadena pesada de anticuerpo o un fragmento de unión a TSLP del mismo, comprendiendo dicha región variable de cadena pesada: una secuencia de CDR-H1 que comprende SEC ID NO: 1; una secuencia de CDR-H2 que comprende SEC ID NO:2; y una secuencia de CDR-H3 que comprende SEC ID NO: 3; y

una región variable de cadena ligera de anticuerpo o un fragmento de unión a TSLP del mismo, comprendiendo dicha región variable de cadena ligera: una secuencia de CDR-L1 que comprende SEC ID NO:4; una secuencia de CDR-L2 que comprende SEC ID NO:5; y una secuencia de CDR-L3 que comprende SEC ID NO:6.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que la Reivindicación 12 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado, quedando superada cualquier objeción en relación con la misma.

Ahora bien, en relación con las Reivindicaciones 2 y 3 me permito señalar que corresponden a modalidades **preferidas** de la invención. De manera particular, en dichas reivindicaciones el anticuerpo reclamado se encuentra definido mediante la secuencia de las cadenas pesada y liviana que contienen los CDRs mencionados en la nueva Reivindicación 1 (de la cual dependen), y especifican la secuencia de las regiones variables pesadas y ligeras. Al respecto, me permito señalar respetuosamente que de acuerdo con las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una **reivindicación dependiente** “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”¹ y además “contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger² (mi subrayado, mi negrilla). Así, la función de una reivindicación dependiente es precisamente evitar la repetición innecesaria de la materia reclamada en una reivindicación independiente cuando se quiere limitar o añadir características particulares de la invención. Las Reivindicaciones 2 y 3 limitan características del anticuerpo de la Reivindicación 1, por lo que contrario a restarle claridad al Capítulo Reivindicatorio, protegen modalidades específicas de la invención. Por tal razón considero respetuosamente que las Reivindicaciones dependientes 2 y 3 cumplen con los requisitos de claridad.

ii) Con respecto a la Reivindicación 7, me permito respetuosamente llamar la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Descriptivo de la presente invención, la cual señala específicamente frente a la definición “anticuerpo humanizado” lo siguiente:

“anticuerpo humanizado” se refiere a formas de anticuerpos que contienen secuencias de anticuerpos no humanos (por ej., murinos) así como también anticuerpos humanos. Dichos anticuerpos contienen secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente la totalidad de por lo menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en los cuales la totalidad o sustancialmente la totalidad de los lazos hipervariables corresponden a aquellos de una inmunoglobulina no humana y la totalidad o sustancialmente la totalidad de las regiones FR son aquellas de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado opcionalmente también comprenderá por lo menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente aquella de una inmunoglobulina humana. El prefijo “h”, “hu” o “hum” es agregado a designaciones de clones de anticuerpos cuando es necesario distinguir anticuerpos humanizados (por ej., “hu23B12”) de anticuerpos de roedor parentales (por ej., 23B12 de rata, o “r23B12”). Las formas humanizadas de anticuerpos de roedor generalmente comprenderán las mismas secuencias de CDR de los anticuerpos de roedor parentales, si bien ciertas sustituciones de aminoácidos pueden ser incluidas para aumentar la afinidad o aumentar la estabilidad del anticuerpo humanizado.(ver página 15, líneas 16 a 27 y página 16, líneas 1 a 7)

² Ibidem.

En este sentido, el Capítulo Descriptivo proporciona una explicación clara sobre la definición de “anticuerpo humanizado”, y adicionalmente, el uso de este término es completamente común en el campo técnico de los anticuerpos, de tal forma que cualquier persona medianamente versada en la materia comprende perfectamente el alcance y significado de dicha expresión. De hecho, dicha definición es utilizada posteriormente por la Examinadora en su análisis de nivel inventivo, lo que muestra que es perfectamente claro a que hace referencia la presente invención con la terminología “anticuerpo humanizado”.

iii) En relación con la Reivindicación 9, y siguiendo las recomendaciones de la Examinadora, la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 9) fue modificada y ahora reclama un ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a TSLP humana en donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de CDR-H1 que comprende SEC ID NO: 1; una secuencia de CDR-H2 que comprende SEC ID NO:2; una secuencia de CDR-H3 que comprende SEC ID NO: 3; y un anticuerpo de región variable de cadena ligera de anticuerpo o su fragmento de unión a TSLP, dicha región variable de cadena ligera comprende: una secuencia de CDR-L1 que comprende SEC ID NO:4; una secuencia de CDR-L2 que comprende SEC ID NO:5; y una secuencia de CDR-L3 que comprende SEC ID NO:6.

Teniendo en cuenta lo anterior, la nueva Reivindicación 8 incluye las secuencias de la región variable de la cadena pesada y de la región variable de cadena ligera, por lo que se considera superada la anterior objeción.

iv) En lo referente a la nueva Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 14) me permito señalar que la mención de los ingredientes y proporciones que conforman la composición, **resulta innecesaria y no afecta la claridad de la solicitud**, puesto que el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio³, señala que en la nota al pie del cuadro lo siguiente: **“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*”**.

Es decir, la patentabilidad de estas composiciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los anticuerpos que se encuentran en estas, más no en las composiciones como tal y

³ 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://api.sic.gov.co/Documentos/Guía_Examen_Patentes.pdf)

mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. Es decir, las reivindicaciones reclaman una composición farmacéutica (cualquier composición) que esté caracterizada porque contiene los anticuerpos de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

Adicionalmente, como se mencionó anteriormente, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

Con relación a las nuevas Reivindicaciones 9 y 12 (antiguas Reivindicaciones 10 y 16), las cuales hacen referencia al vector de ADN recombinante y las nuevas Reivindicaciones 10 y 13 (antiguas Reivindicaciones 11 y 17), las cuales reclaman la célula huésped, me permito señalar que en la Reivindicación 1 se define claramente la secuencia de aminoácidos del anticuerpo reclamado (3CDR por región variable de cadena pesada y ligera). Teniendo en cuenta lo anterior, es importante también recordar que 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 o parada). Además, dicha persona conoce que existe un código genético, y cuál codón, de los 64 codones existentes codifica cada uno de los 20 aminoácidos.

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 deducir una secuencia de polinucleótidos a partir de la secuencia de aminoácidos que ella codifica.

Adicionalmente, como es evidente, el concepto inventivo de la presente invención es precisamente el anticuerpo reclamado en la Reivindicación 1 (caracterizado por las secuencias de aminoácidos). 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.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

Así, las moléculas de ADN, los vectores de expresión o las células hospederas hacen parte de dicho concepto inventivo desarrollado, y sólo pueden caracterizarse a través de la referencia al anticuerpo de la Reivindicación 1. Adicionalmente, la patentabilidad de dichas moléculas de ADN recae precisamente en la novedad y nivel inventivo de los anticuerpos, más no en sus secuencias de nucleótidos específicas. De hecho, solicitar la inclusión de tales secuencias solamente limita el derecho del solicitante a reclamar protección sobre el concepto inventivo desarrollado, es decir, cualquier molécula de ADN que produzca los anticuerpos novedosos e inventivos de la presente invención.

Aplicando el mismo principio a la célula y al vector, es posible afirmar que con la definición de la característica esencial, en este caso la secuencia de nucleótidos de la Reivindicación 1, es suficiente para que una persona versada en la materia pueda diferenciar el vector y la célula huésped de las nuevas Reivindicaciones 9, 10, 12 y 13, de cualquier otro vector y célula huésped existente en el estado de la técnica. Siendo así, si el concepto inventivo es novedoso, como ocurre en este caso, estas reivindicaciones son claras pues la incorporación de dicho concepto es la característica esencial que define el objeto de las reivindicaciones en cuestión.

A la luz de lo anterior, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, y considero que las reivindicaciones relacionadas con las moléculas de ADN son perfectamente válidas pues pretender proteger el derecho del inventor a reclamar la totalidad del concepto inventivo

desarrollado, y son ampliamente utilizadas en este tipo de solicitudes, por lo que no afectan la claridad ni el alcance de la materia reclamada.

Adicionalmente, en procura de ser aún más claros, adjunto al presente memorial se encuentra el certificado de depósito ATCC de la línea PTA-10482.

v) 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.

4. a- La Examinadora argumenta que la patente W02008/076321 (D1) afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1-12, 14, 16-17.

La Examinadora afirma que D1 divulga anticuerpos que se unen específicamente a TSLP humana para el tratamiento de desórdenes inflamatorios. Adicionalmente, D1 divulga vectores que comprenden el anticuerpo, ácido nucleicos, el método para producir dichos anticuerpos, células huésped que comprenden el vector y composiciones que comprenden el anticuerpo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La Examinadora señala que la diferencia entre la Reivindicación 1 de la presente invención y el anticuerpo de D1, consiste en que la CDR2 de SEQ ID NO: 2 tienen tres aminoácidos diferentes (A, K y Q) al anticuerpo de D1. Frente a la mencionada diferencia, la Examinadora señala que ésta no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al anticuerpo de la presente invención. Dichas modificaciones de aminoácidos en las regiones denominadas HVR resulta previsible, puesto que no existe ningún efecto técnico inesperado con la modificación únicamente de los CDRs, más aún cuando el objeto de la presente invención es la humanización de un anticuerpo y el mismo se define únicamente por los CDRs. De lo anterior, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 lograría llegar al anticuerpo de la presente invención con las variaciones y prever que éstos tendrían actividad anti-TSLP humana, por lo tanto la presente invención carece de nivel inventivo.

Con respecto a las Reivindicaciones 2-12, 14, 16-17, la Examinadora señala que son obvias y por lo tanto también carecen de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar me permito señalar que la presente invención se refiere a compuestos de unión que se une específicamente a TSLP humana que comprenden

una región variable de cadena pesada de anticuerpo o un fragmento de unión a TSLP del mismo, comprendiendo dicha región variable de cadena pesada: una secuencia de CDR-H1 que comprende SEC ID NO: 1; una secuencia de CDR-H2 que comprende SEC ID NO:2; y una secuencia de CDR-H3 que comprende SEC ID NO: 3; y

una región variable de cadena ligera de anticuerpo o un fragmento de unión a TSLP del mismo, comprendiendo dicha región variable de cadena ligera: una secuencia de CDR-L1 que comprende SEC ID NO:4; una secuencia de CDR-L2 que comprende SEC ID NO:5; y una secuencia de CDR-L3 que comprende SEC ID NO:6.

Adicionalmente, la presente invención evita el potencial problema de la desamidación de los anticuerpos divulgados previamente. La desamidación de Asn (N) es común en los residuos, y dicha degradación de las proteínas puede afectar significativamente la estructura y función de la proteína. Asn (N) en los CDR de los anticuerpos pueden someterse a la desamidación rápidamente y pueden dar lugar a cambios en las interacciones anticuerpo-antígeno, y por lo tanto representa un problema grave durante el desarrollo de las terapias a base de anticuerpos.

Por lo tanto, es importante evitar estos posibles problemas de desamidación en anticuerpos que son destinados a ser desarrollados para el uso humano. Evitar dichos inconvenientes es importante sin que se produzcan cambio de cualquiera de las características importantes (tales como la afinidad de unión) del anticuerpo.

Ahora bien, en segundo lugar, el arte previo citado por la Examinadora enseña un anticuerpo humanizado que se une a la TSLP humana y cyno. Dentro del análisis de la secuencia de D1, se identificó que el CDR-H2 de este anticuerpo contiene dos residuos asparaginas (N) en las posiciones 61 y 63 de SEQ ID NO: 4, que podría potencialmente ser desamidado y de ese modo alterar la estructura del anticuerpo, lo que puede causar problemas graves que afecte a la seguridad y/o eficacia de dicho anticuerpo.

Por tanto, con el fin de evitar el problema de la desaminación, los inventores de la presente invención han desarrollado un anticuerpo mejorado que evita este inconveniente, al mismo tiempo que preserva la afinidad por la TSLP humana y cyno y de esta forma otros problemas relacionados con la inmunogenicidad pueden ser evitados, lo cual no se encuentra sugerido ni mucho menos motivado por las enseñanzas del arte previo. Esta mejora de anticuerpo comprende

la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable de la SEC ID NO: 7 y el CDR-H2 de esta secuencia de aminoácidos corresponde a SEQ ID NO: 2.

De acuerdo con lo anterior, D1 difiere drásticamente de la presente invención en las siguientes características estructurales: (a) D1 da a conocer una región variable de cadena pesada que comprende una CDR-H2 con una identidad de 83,1 % con la SEC ID NO: 2, (b) de manera similar, D1 difiere de la SEQ ID NO: 7 de la presente invención, puesto que comprende hasta tres residuos de aminoácidos modificados; (c) y además, no hay enseñanza o sugerencia alguna en D1 que lleve a la persona medianamente versada en la materia cómo llegar a un vector de expresión para un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada depositado como PTA-10482, y además D1 enseña un anticuerpo que se une a la TSLP, depositado como PTA-7951, lo cual es estructuralmente diferente de la presente invención.

Por consiguiente, no hay enseñanza o sugerencia alguna en D1 que motive a cualquier persona medianamente versada en la materia para modificar la materia divulgada en dicho documento con el fin de lograr el anticuerpo de la presente invención, y mucho menos con la expectativa de éxito de evitar el problema de la desaminación, por medio de cambios de aminoácidos específicos, sin modificar la actividad del anticuerpo. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 habría estado motivada necesariamente a desarrollar anticuerpos con características estructurales completamente diferentes a las reclamadas en la presente invención.

ii) Adicionalmente, con el ánimo de proporcionar mayor evidencia del nivel inventivo de la presente invención, me permito exponer los resultados inesperados de la presente invención, tal y como se muestran en los ejemplos de la siguiente manera:

La Figura 1 proporciona una alineación de SEC ID NO: 11 de la presente solicitud contra SEC ID NO: 14 de D1. En la Figura 1, la “Secuencia 1” corresponde a SEC ID NO: 11 de la presente solicitud y la “Secuencia 2” corresponde a SEC ID NO: 14 de D1. En el anticuerpo reivindicado en esta invención, la asparagina (N) en posición 61 de SEC ID NO: 14 de D1 fue cambiada por alanina (A) y la asparagina en posición 63 de SEC ID NO: 14 fue cambiada a lisina (K). **Estos cambios fueron realizados para evitar la potencial desamidación de estos residuos.**

Adicionalmente, la lisina (K) en posición 65 de SEC ID NO: 4 de D1 fue cambiada a Glutamina (Q). Este cambio fue realizado para disminuir las posibilidades de crear inmunogenicidad. Se realizó un cambio adicional en posición 72 de SEC ID NO: 14 de D1, donde una treonina (T) fue

cambiada a una alanina (A). Este cambio fue realizado para mejorar la afinidad de unión del anticuerpo.

Por otro lado, la Tabla 3 del Ejemplo 3 muestra los valores de la constante de disociación (KD) para TSLP anti-humano humanizado, como se muestra a continuación:

TABLA 3			
Valores KD Determinados por KinExa			
mAb	TSLP	Expresión	K _D (pM)
Anticuerpo 1	humana	HEK293	1,1
Anticuerpo 2	humana	HEK293	7,7
Anticuerpo 3	humana	HEK293	1,6
Anticuerpo 4	humana	HEK293	3,2

Los anticuerpos de la tabla anterior corresponden de la siguiente manera:

- Anticuerpo 1: Anticuerpo de rata parental 23B12;
- Anticuerpo 2: MAb Anti TSLP hu humanizado 23B12 (que comprende la cadena pesada de SEC ID NO:14 y la cadena ligera de SEC ID NO:16 de D1);
- Anticuerpo 3: mAb 23B12 anti TSLP hu humanizado (que comprende la cadena pesada de SEC ID NO: 14 con una mutación en posición 72 de T a A, y la cadena ligera de SEC ID NO: 16 de D1);
- Anticuerpo 4: mAb 23B12 anti TSLP hu humanizado (que comprende la cadena pesada de SEC ID NO: 11 y la cadena ligera de SEC ID NO: 12 de la presente invención).

Adicionalmente, la Tabla 4 del Ejemplo 4 muestra la afinidad de los anticuerpos para TSLP humana y Cyno de la siguiente manera:

TSLP	KD (pM)			
	Anticuerpo 1	Anticuerpo 2	Anticuerpo 3	Anticuerpo 4
humana	141	No determinado	No determinado	172
humana	130	150	128	No determinado
humana	No determinado	No determinado	No determinado	155, 142, 339,170, 153
humana*	No	No	No	339

	determinado	determinado	determinado	
humana*, **	No determinado	No determinado	No determinado	299
cyno	159	No determinado	No determinado	138, 80, 115
cyno	No determinado	No determinado	No determinado	127
cyno **	No determinado	No determinado	No determinado	381

La Tabla 5 y 6 en el Ejemplo 5 muestran la capacidad de los diversos anticuerpos anti-TSLP de neutralizar biológicamente TSLP humana y cyno fue evaluada por la aplicación de bioensayos de proliferación a corto plazo que utilizan células las cuales expresan receptores de TSLP humana y cyno recombinante, como se muestra a continuación:

Inhibición de Proliferación

TSLP	EC 50 (µg/ml)			
	Anticuerpo 1	Anticuerpo 2	Anticuerpo 3	Anticuerpo 4
humana	0,022	No determinado	No determinado	0,041
humana	0,025	0,092	0,054	No determinado
humana	0,014	No determinado	No determinado	0,024
humana*	0,083	No determinado	No determinado	0,215, 0,137
cyno	0,064	No determinado	No determinado	0,117, 0,077
cyno	0,122	No determinado	No determinado	0,158
cyno	0,054	No determinado	No determinado	0,067

Tabla 6

	Bioensayo (pM) transflectante Ba/F3	
	hTSLP (SD)	cTSLP (SD)
Anticuerpo 1	120 (37)	528 (242)
Anticuerpo 4	214 (80)	691 (274)

Adicionalmente, las Tablas 7 y 8 del Ejemplo 6 muestran la actividad neutralizante de anticuerpos anti-TSLP sobre la Producción de TARC inducida por TSLP por Células Dendríticas Primarias Humanas

Tabla 7

TSLP	EC 50 (µg/ml)	
	Anticuerpo 1	Anticuerpo 4
humana	0,12	0,16
humana	0,0069	0,0077
humana	0,031	0,060
humana (R&D)*	0,050	0,102, 0,126
humana (R&D)*	0,113	0,067, 0,173
humana (R&D)*	0,228	0,424
humana (R&D)*	0,404	0,164

Tabla 8

	Bioensayo (pM) Producción de TARC por DCs (células dendríticas) humanas	
	hTSLP (SD)	hTSLP* (SD)
Anticuerpo 1	345 (389)	1312 (1025)
Anticuerpo 4	492 (502)	1161 (843)

La Tabla 9 del Ejemplo 7 muestra la actividad neutralizante de anticuerpos anti-TSLP sobre la producción de MDC inducida por TSLP por Esplenocitos de Mono Cynomolgus.

Tabla 9

TSLP	IC 50 (ug/ml)	
	Anticuerpo 1	Anticuerpo 4
cyno	0,012	0,012
cyno	0,030	0,028, 0,008
cyno	0,018	0,054
cyno	0,033	0,023

Los ejemplos anteriormente mencionados, muestran de forma sorprendente que los cambios en CDR-H2 no afectaron sustancialmente la afinidad de unión del anticuerpo resultante, mientras evitan la desaminación.

A la luz de lo anterior, es evidente que los anticuerpos de la presente invención presentan efectos sorprendentes e inesperados, los cuales no fueron sugeridos ni mucho menos motivados por las limitadas y alejadas enseñanzas de D1. Como ya lo mencioné anteriormente, el arte previo enseña anticuerpos con características estructurales bastante diferentes de las aquí reclamadas. Por lo tanto, es evidente que a partir de dichas enseñanzas, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación para desarrollar los anticuerpos aquí reclamados ni mucho menos los efectos sorprendentes e inesperados mostrados anteriormente.

Teniendo en cuenta lo anterior, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña los anticuerpos aquí reclamados, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

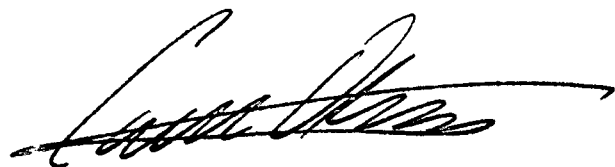
5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Certificado de depósito ATCC de la línea PTA-10482

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de unión que se une específicamente a TSLP humana que comprende:

una región variable de cadena pesada de anticuerpo o un fragmento de unión a TSLP del mismo, comprendiendo dicha región variable de cadena pesada: una secuencia de CDR-H1 que comprende SEC ID NO: 1; una secuencia de CDR-H2 que comprende SEC ID NO:2; y una secuencia de CDR-H3 que comprende SEC ID NO: 3; y

una región variable de cadena ligera de anticuerpo o un fragmento de unión a TSLP del mismo, comprendiendo dicha región variable de cadena ligera: una secuencia de CDR-L1 que comprende SEC ID NO:4; una secuencia de CDR-L2 que comprende SEC ID NO:5; y una secuencia de CDR-L3 que comprende SEC ID NO:6.

2. El compuesto de unión de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:7.

3. El compuesto de unión de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:8.

4. El compuesto de unión de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:7 y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:8.

5. El compuesto de unión de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto de unión es un anticuerpo que comprende SEC ID NO:11 y SEC ID NO:12.

6. El compuesto de unión de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto de unión puede ser expresado a partir del vector depositado bajo el N° de Depósito de ATCC PTA-10482.

7. El compuesto de unión de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto de unión es un anticuerpo humanizado o un fragmento de unión a TSLP del mismo.
8. El compuesto de unión de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto de unión es un fragmento de anticuerpo de unión a TSLP seleccionado del grupo formado por Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, scFv, F(ab')₂, y un diacuerpo.
9. Un ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a TSLP humana, en donde la región variable de cadena pesada comprende: una secuencia de CDR-H1 que comprende SEC ID NO: 1; una secuencia de CDR-H2 que comprende SEC ID NO:2; y una secuencia de CDR-H3 que comprende SEC ID NO: 3; y
una región variable de cadena ligera de anticuerpo o un fragmento de unión a TSLP, dicha región variable de cadena ligera comprende: una secuencia de CDR-L1 que comprende SEC ID NO:4; una secuencia de CDR-L2 que comprende SEC ID NO:5; y una secuencia de CDR-L3 que comprende SEC ID NO:6.
10. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 9.
11. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 10.
12. Una composición que comprende el compuesto de unión de la Reivindicación 1 en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. El vector de expresión depositado bajo el N° de Depósito de ATCC PTA-10482.
14. Una célula huésped aislada que comprende el vector de expresión de la Reivindicación 13.



A global bioscience nonprofit
organization dedicated to biological
standards and biodiversity

IP, Licensing and Services
10801 University Boulevard
Manassas, Virginia 20110-2209 USA
Telephone: (800) 638-6597
Facsimile: (703) 334-2932
Internet: <http://www.atcc.org>

Prior to the issuance of a U.S. Patent, the ATCC® agrees in consideration for a one-time service charge, not to distribute these seeds/strain(s) or any information relating thereto or to their deposit except as instructed by the depositor or relevant patent office. After relevant patent issues we are responsible to release the seeds/strain(s) and they will be made available for distribution to the public without any restrictions. We will inform you of requests for the seeds/strain(s) for 30 years from date of deposit.

The deposit was tested **December 30, 2009** and on that date, the seeds/strain(s) were viable
International Depository Authority: American Type Culture Collection (ATCC®), Manassas, VA, USA

Signature of person having authority to represent ATCC®:

Rochelle
Harrington

Digitally signed by Rochelle
Harrington
DN: cn=Rochelle Harrington,
o=ATCC, ou=PLS,
email=rharrington@atcc.org, c=US
Location: Manassas, VA 20110
Date: 2010.01.04 11:24:56 -05'00'

ATCC® Patent Depository

January 4, 2010
Date

19



A global bioscience nonprofit
organization dedicated to biological
standards and biodiversity

IP, Licensing and Services
10801 University Boulevard
Manassas, Virginia 20110-2209 USA
Telephone: (800) 638-6597
Facsimile: (703) 334-2932
Internet: <http://www.atcc.org>

Prior to the issuance of a U.S. Patent, the ATCC® agrees in consideration for a one-time service charge, not to distribute these seeds/strain(s) or any information relating thereto or to their deposit except as instructed by the depositor or relevant patent office. After relevant patent issues we are responsible to release the seeds/strain(s) and they will be made available for distribution to the public without any restrictions. We will inform you of requests for the seeds/strain(s) for 30 years from date of deposit.

The deposit was tested December 30, 2009 and on that date, the seeds/strain(s) were viable
International Depository Authority: American Type Culture Collection (ATCC®), Manassas, VA, USA

Signature of person having authority to represent ATCC®:

Rochelle
Harrington

Digitally signed by Rochelle
Harrington
DN: cn=Rochelle Harrington,
ou=ATCC, ou=PLS,
email=harrington@atcc.org, c=US
Location: Manassas, VA 20110
Date: 2010.01.04 11:24:54 -05'00'

ATCC® Patent Depository

January 4, 2010
Date

Doc ID: 20127
Revision: 2
Effective Date: 10/13/2009