

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-123109-00006-0000

Fecha: 2014-01-08 16:54:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11 12

Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Re: Expediente N°. 12-123.109

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTÍDOTOS ANTICOAGULANTES
QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS QUE SE UNEN A DABIGATRÁN Y/O
COMPUESTOS RELACIONADOS"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref: P2012/000055

RESPUESTA AL OFICIO No. 15744, 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 originalmente presentado.

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

- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 1-7, 18-21 y 34-38;
- en la nueva Reivindicación 13, correspondiente a la antigua Reivindicación 22 se incluyen las características de temperatura y pH del proceso, soportado en la página 23, líneas 20 a 25 del Capítulo Descriptivo;

- las nuevas Reivindicaciones 1 a 10, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 9, 8 y 10-17; y las nuevas Reivindicaciones 14 a 24 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 23 a 33, respectivamente;
- se incluye la nueva Reivindicación 11 que reclama que el anticuerpo es un fragmento de Fab, Fab' o F(ab')₂, soportada en la antigua Reivindicación 13;
- se incluye la nueva Reivindicación 12, que reclama que la cadena ligera es un fragmento de cadena ligera variable soportada en la antigua Reivindicación 14.

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 título no corresponde con el objeto de la solicitud, porque es muy general, sin especificar la materia reclamada.

b- Atendiendo a las amables sugerencias de la Examinadora, el título de la presente invención fue modificado de la siguiente forma:

“ANTÍDOTOS ANTICOAGULANTES QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS QUE SE
UNEN A DABIGATRÁN Y/O COMPUESTOS RELACIONADOS”

3 a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 18-21 y 34-38 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 18-21 y 34-38 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. a- La Examinadora señala frente al Capítulo Reivindicatorio lo siguiente:

- la Reivindicación 1 carece de claridad y concisión, ya que no incluye las características técnicas esenciales de la invención. Asimismo, la expresión “capaz de neutralizar la actividad de un anticoagulante” se considera un resultado a alcanzar, que no permite tener claridad sobre la materia reclamada;
- las Reivindicaciones 2-8 están definidas por un resultado a alcanzar, ya que hacen referencia a un antígeno el cual se une a la molécula de anticuerpo reclamada en la Reivindicación 1 sin indicar las características esenciales,

estructurales o funcionales que aportan a la obtención del resultado. La Examinadora recuerda que los anticuerpos deben ser definidos por medio de su estructura completa, es decir, las secuencias de las regiones variables de la cadena liviana y cadena pesada;

- el proceso para producir un anticuerpo de la Reivindicación 22 corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca producir un anticuerpo sin indicar condiciones específicas en que deberá realizarse el cultivo, las características del medio que le permitirán a la célula producir la proteína de interés, ni los métodos para la recuperación del anticuerpo. Además, la etapa a) que se refiere a “proporcionar una célula hospedera...” no constituye una etapa del método, sino las características de la célula cultivada de la etapa b);
- las composiciones mencionadas en los kits de las Reivindicaciones 23, 24 y 33 deben ser definidas teniendo en cuenta sus características técnicas, es decir por sus ingredientes y las proporciones de los mismos.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual, atendiendo las amables sugerencias de la Examinadora, fueron eliminadas las Reivindicaciones 1 a 7, de esta manera quedan superadas las objeciones anteriormente mencionadas con respecto a dichas reivindicaciones.

ii) Con relación al método de la nueva Reivindicación 13, (antigua Reivindicación 22), me permito señalar que dicha reivindicación fue modificada al incluir la temperatura y el pH como condiciones del cultivo celular.

Ahora bien, respetuosamente difiero del análisis de la Examinadora ya que la nueva Reivindicación 13 de ninguna manera puede ser considerada como un resultado a alcanzar, ya que dicho procedimiento se define por medio de sus etapas, las cuales consisten en

- a. proporcionar una célula hospedadora que comprende uno o más ácidos nucleicos que codifican dicha molécula de anticuerpo en asociación funcional con una secuencia de control de la expresión,
- b. cultivar dicha célula hospedadora, a una temperatura de 20-40°C y un pH de 5,5-7,5, y
- c. recuperar la molécula de anticuerpo del cultivo celular.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero que la nueva Reivindicación 13 cumple con lo establecido en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, el cual señala que “Las reivindicaciones de procedimiento son las que se refieren a actividades ordenadas por una serie de pasos de manera determinada”¹, pues dicha reivindicación se refiere precisamente a un método para la producción de anticuerpos de acuerdo con la Reivindicación 1, definido por los pasos necesarios y esenciales (más no las técnicas específicas) para obtener el producto, incluyendo pasos finales generales que consisten en extraer los anticuerpos.

En este sentido acceder a la solicitud de la Examinadora e incluir limitaciones en cada una de las etapas sería una limitación innecesaria e injustificada, ya que, tal y como se menciona en el mismo Capítulo Descriptivo de la presente invención, las condiciones de cultivo y extracción de anticuerpos son ampliamente conocidas por la persona medianamente versada en la materia y por lo tanto fácilmente reproducibles. Por ejemplo, los medios de cultivo utilizados se encuentran completamente definidos en la literatura, como en Wilms *et al.*, 2001 (Wilms *et al.*, Biotechnology and Bioengineering 2001, 73(2): 95-103), DeLisa *et al.*, 1999 (DeLisa *et al.*, Biotechnology and Bioengineering 1999, 65(1): 54-64) o equivalentes (ver página 23, líneas 13-27).

Con respecto a la célula hospedera, vale la pena mencionar que dichas células hacen parte del concepto inventivo de la presente invención que se refiere al anticuerpo con las secuencias específicas tal y como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente invención y que es capaz de unirse y neutralizar la actividad de dabigatrán. Asimismo, no puede olvidarse 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 y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. 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 este sentido, solicitar la inclusión de las técnicas específicas solamente limita el derecho del solicitante a reclamar protección sobre el concepto inventivo desarrollado. Por lo tanto, con la definición de la característica esencial, en este caso, el anticuerpo de secuencias específicas de la

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.4.3. Páginas 33 y 34. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

nueva Reivindicación 1, es suficiente para que una persona versada en la materia pueda diferenciar la célula huésped y el procedimiento de la nueva Reivindicación 13, de cualquier otra célula huésped y procedimiento existente en el estado de la técnica.

A la luz de lo anterior, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, y considero que la nueva Reivindicación 13 es perfectamente válida 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.

iii) Finalmente, con respecto a las composiciones de las nuevas Reivindicaciones 14, 15 y 24 (antiguas Reivindicaciones 23, 24 y 33) me permito señalar que la Guía de la SIC establece que “Si el objeto de la solicitud es *un nuevo compuesto*, *el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto* (...)”² (mi énfasis). Es decir, la patentabilidad de estas composiciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de las moléculas de anticuerpo que se encuentran en estas, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener.

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 drásticamente 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, haciendo inoperante la protección vía patente para la presente invención. Por lo tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado, lo cual en este caso corresponde a los ingredientes y sus proporciones en la composición reclamada. Así, la composición de las nuevas Reivindicaciones 14, 15 y 24 reclama una modalidad específica, que hace parte del concepto inventivo desarrollado, la cual reclama una composición (cualquier composición) que esté caracterizada porque comprende la molécula de antígeno de secuencias específicas de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

iv) Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada y dicho Capítulo Reivindicatorio corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

5. a- La Examinadora señala que el artículo "Preparation of monoclonal antibodies to hirudin and hirudin peptides: A method for studying the hirudin-thrombin interaction"³ (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1-6 de la presente invención.

La Examinadora afirma que las características de la molécula de la Reivindicación 1 habían sido previamente divulgadas por D1, el cual enseña anticuerpos que neutralizan o inhiben los efectos del anticuagulante hirudina, por lo tanto la Reivindicación 1 carece de novedad.

Respecto a las Reivindicaciones 2-6, la Examinadora señala que éstas no mencionan características que hagan nueva la molécula de la Reivindicación 1, por lo que carecen de novedad.

b- i) En primer lugar me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual fueron eliminadas las Reivindicaciones 1-7 iniciales, por lo tanto, considero superada la única objeción de novedad presentada por la Examinadora.

En este sentido, vale la pena recalcar que la nueva Reivindicación 1 reclama particularmente una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse y neutralizar la actividad de dabigatrán, que comprende un dominio variable de cadena pesada con una CDR1 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2, una CDR2 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y SEQ ID NO: 8, y una CDR3 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10, y un dominio variable de cadena ligera con una CDR1 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, y SEQ ID NO: 13, una CDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una CDR3 de la SEQ ID NO: 15.

³ Schlappe, J-M., et al. 1990. Preparation of monoclonal antibodies to hirudin and hirudin peptides: A method for studying the hirudin-thrombin interaction. Eur j Biochem 188(2):463-70.

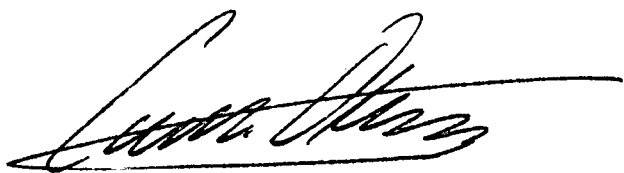
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Teniendo en cuenta lo anterior, la nueva Reivindicación 1 define una molécula de anticuerpo por medio de los CDR de cadena pesada y CDR de cadena liviana, específicos y que son **estructuralmente diferentes** al anticuerpo monoclonal de D1.

6. 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.

7
8

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una molécula de anticuerpo aislada capaz de unirse y neutralizar la actividad de dabigatrán, que comprende un dominio variable de cadena pesada con una CDR1 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2, una CDR2 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y SEQ ID NO: 8, y una CDR3 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10, y un dominio variable de cadena ligera con una CDR1 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, y SEQ ID NO: 13, una CDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una CDR3 de la SEQ ID NO: 15.
2. La molécula de anticuerpo de la Reivindicación 1 que es capaz de neutralizar la actividad de dabigatrán y 1-O-acilglucurónido de dabigatrán.
3. La molécula de anticuerpo de la Reivindicación 1 que comprende un dominio variable de cadena pesada con una CDR1 de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, y SEQ ID NO: 8, una CDR3 de la SEQ ID NO: 10, y un dominio variable de cadena ligera con una CDR1 de la SEQ ID NO: 13, una CDR2 de la SEQ ID NO: 14, y una CDR3 de la SEQ ID NO: 15.
4. La molécula de anticuerpo de la Reivindicación 1 que comprende un dominio variable de cadena pesada seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 16, 18, 20, 22, 24 y 26, y un dominio variable de cadena ligera seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 17, 19, 21, 23, 25 y 27.
5. La molécula de anticuerpo de la Reivindicación 4 que comprende un dominio variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 16, y un dominio variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 17, o un dominio variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 18, y un

dominio variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 19, o un dominio variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 20, y un dominio variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 21, o un dominio variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 22, y un dominio variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 23, o un dominio variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 24, y un dominio variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 25, o un dominio variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 24, y un dominio variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 27, o un dominio variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 26, y un dominio variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 27.

6. La molécula de anticuerpo de la Reivindicación 1, que es un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un fragmento de un anticuerpo, un anticuerpo monocatenario, un producto inmunofarmacéutico modular pequeño (SMIP), o un díacuerpo.

7. La molécula de anticuerpo de la Reivindicación 6, que es un scFv, en la que el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera están unidos entre sí a través de un péptido enlazador seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, y SEQ ID NO: 31.

8. La molécula de anticuerpo de la Reivindicación 7, que comprende la SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 33.

9. La molécula de anticuerpo de la Reivindicación 6, que tiene una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 34 o SEQ ID NO: 40, y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 35, o que tiene una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 42, y una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 43.

10. El anticuerpo de la Reivindicación 6, que es una molécula de Fab que tiene un fragmento Fd que comprende la SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38 o SEQ ID NO: 41, y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 37 o SEQ ID NO: 39.

11. El anticuerpo de la Reivindicación 6, en donde el fragmento de anticuerpo es un fragmento de Fab, Fab', o F(ab')₂
12. El anticuerpo de la Reivindicación 6, en donde el anticuerpo monocatenario es un fragmento variable monocatenario (scFv).
13. Un método de fabricación de una molécula de anticuerpo de la Reivindicación 1, que comprende
- proporcionar una célula hospedadora que comprende uno o más ácidos nucleicos que codifican dicha molécula de anticuerpo en asociación funcional con una secuencia de control de la expresión,
 - cultivar dicha célula hospedadora, a una temperatura de 20-40°C y un pH de 5,5-7,5, y
 - recuperar la molécula de anticuerpo del cultivo celular.
14. Un kit que comprende un anticuerpo de la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica del mismo.
15. Un kit, que comprende:
- (a) un anticuerpo de la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica del mismo;
 - (b) un recipiente; y
 - (c) una etiqueta.
16. Un kit que comprende un anticuerpo de la Reivindicación 1 y dabigatrán, etexilato de dabigatrán, un profármaco de dabigatrán o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
17. El kit de acuerdo con la Reivindicación 16, en donde la forma de dabigatrán, etexilato de dabigatrán, un profármaco de dabigatrán o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos está en forma de un sólido, líquido o gel.

18. El kit de acuerdo con la Reivindicación 16, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de etexilato de dabigatrán es una sal mesilato.
19. El kit de acuerdo con la Reivindicación 16 o 18, en donde la concentración por unidad de dosificación del dabigatrán, etexilato de dabigatrán, profármaco de dabigatrán o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se encuentra entre 75 mg y 300 mg, ya sea QD o BID.
20. Un kit que comprende;
- (a) un anticuerpo de la Reivindicación 1 o una composición farmacéutica del mismo;
 - (b) una composición farmacéutica de dabigatrán, etexilato de dabigatrán, un profármaco de dabigatrán o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
 - (c) un recipiente; y
 - (d) una etiqueta.
21. El kit de acuerdo con la Reivindicación 20, en donde la forma de dabigatrán, etexilato de dabigatrán, un profármaco de dabigatrán o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos está en forma de un sólido, líquido o gel.
22. El kit de acuerdo con la Reivindicación 20, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de etexilato de dabigatrán es una sal mesilato.
23. El kit de acuerdo con la Reivindicación 20 o 22, en donde la concentración por unidad de dosificación del dabigatrán, etexilato de dabigatrán, profármaco de dabigatrán o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se encuentra entre 75 mg y 300 mg, ya sea QD o BID.
24. Un kit que comprende:
- (a) una primera composición farmacéutica que comprende dabigatrán, etexilato de

12

dabigatrán, un profármaco de dabigatrán o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(b) una segunda composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de la Reivindicación 1;

(c) instrucciones para la administración separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente,

en donde dichas primera y segunda composiciones están contenidas en recipientes separados, y dicha segunda composición farmacéutica se administra a un paciente que requiere la neutralización o neutralización parcial de dabigatrán o 1-O-acilglucurónido de dabigatrán.
