



Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Mourc
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 12-171.924

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTICUERPOS ANTI-CD40"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

Nuestra Ref.: P2012/000109

RESPUESTA AL OFICIO No. 1132, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 005

DE FECHA 04 DE FEBRERO DE 2014

(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 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 presentado originalmente el 02 de abril de 2013.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 1-3, 6 y 7;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 4;
- la nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 5 la cual fue limitada para reclamar únicamente anticuerpos que tienen un dominio variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEC ID NOs: 27, 28, 29 o 30 y de la SEC ID NO: 26, respectivamente;

- se introducen las nuevas Reivindicaciones 3, 4 y 5, las cuales encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 6 y 7 presentadas al momento de radicar la presente solicitud.

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

2. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso de acuerdo con los siguientes argumentos:

- la Reivindicación 1 no es clara debido a que la definición del anticuerpo humanizado debe hacerse indicando las modificaciones específicas realizadas y las secuencias empleadas para obtener dicha conformación, adicionalmente esta reivindicación no es concisa porque tiene diferentes combinaciones de CDRs que pueden dar lugar a múltiples anticuerpos;
- la Reivindicación 5 no es concisa debido a que menciona varios anticuerpos;
- la Reivindicación 6 no es clara al definir un anticuerpo de acuerdo a su porcentaje de identidad, puesto que es impreciso ya que no permite distinguir a la invención del estado de la técnica;
- la Reivindicación 7 utiliza la expresión “se une específicamente a CD40 que tiene una actividad antagonista CI_{50} (...)”, que son resultados a alcanzar y no definen al anticuerpo, sino a todas las alternativas presentes o futuras que permitan obtener dicho resultado;
- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque tiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo que hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

b- i) En primer lugar, respetuosamente llamo la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el cual fue drásticamente limitado con la finalidad de proporcionar mayor claridad a la materia reivindicada, tal y como se explica en el punto 1 del presente memorial.

En particular, siguiendo las amables recomendaciones de la Examinadora con respecto a la Reivindicación 1, ésta ahora reclama un anticuerpo humanizado que se une a CD40 d y que se define por tener una secuencia CDR1 de cadena pesada de SEC ID NO: 11, una secuencia CDR2 de cadena pesada de SEC ID NO: 15 y una secuencia CDR3 de cadena pesada de SEC ID NO:

17; y en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia CDR1 de cadena ligera de SEC ID NO: 21, una secuencia CDR2 de cadena ligera de SEC ID NO: 23, una secuencia CDR3 de cadena ligera de SEC ID NO: 25; con lo que el anticuerpo objeto de la presente invención ha sido plenamente caracterizado e identificado de manera inequívoca, de tal forma que cualquier persona medianamente versada en la materia pueda identificar el alcance de la presente invención.

ii) Con respecto a la antigua Reivindicación 5 (actual Reivindicación 2), si bien dicha reivindicación fuer drásticamente limitada 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 o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse repetitivas o redundantes. En este orden de ideas, la actual Reivindicación 2 es lo suficientemente clara y específica para determinar los anticuerpos que se descan proteger y permitirle a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar con absoluta claridad y sin ambigüedades el alcance de protección de la presente invención.

En este punto vale la pena resaltar que la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, 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. Además, vale la pena recordarle a la Examinadora que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

iii) En cuanto a las objeciones por parte de la Examinadora respecto a las Reivindicaciones 6 y 7, las considero superadas en cuanto éstas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

iv) Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora argumenta que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención en tanto se presentan cuatro conceptos técnicos diferentes:

- Grupo I: Reivindicaciones 2 (completa), 1-7 (parcialmente); anticuerpo humanizado anti-CD40 con CDRs de cadena pesada con SEQ ID No: 10, 13, 16 y cadena liviana de SEQ ID No: 19, 22 y 24;
- Grupo II: Reivindicaciones 3 (completa), 1-7 (parcialmente); anticuerpo humanizado anti-CD40 con CDRs de cadena pesada con SEQ ID No: 9, 14, 16 y cadena liviana de SEQ ID No: 20, 22 y 24;
- Grupo III: Reivindicaciones 4 (completa), 5-7 (parcialmente); anticuerpo humanizado anti-CD40 con CDRs de cadena pesada con SEQ ID No: 11, 15, 17 y cadena liviana de SEQ ID No: 21, 23 y 25 o anticuerpos con cadena liviana de SEQ ID No: 26 y cadena pesada de SEQ ID No: 27-30;
- Grupo IV: Reivindicaciones 1, 5-7 (parcialmente); anticuerpo humanizado anti-CD40 comprendiendo la secuencia de la cadena liviana SEQ ID No: 36 o la secuencia de la cadena pesada SEQ ID No: 37-40.

b- En respuesta a lo anterior, respetuosamente llamo la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, las cuales se indican en el numeral 1 del presente memorial, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 1-3, 6 y 7. Por lo tanto, considero superadas las objeciones de unidad de invención en tanto la presente invención hace referencia a un único concepto inventivo, que se define como un anticuerpo humanizado anti-CD40 con CDRs de cadena pesada con SEQ ID No: 11, 15, 17 y cadena liviana de SEQ ID No: 21, 23 y 25 o anticuerpos con cadena liviana de SEQ ID No: 26 y cadena pesada de SEQ ID No: 27-30, correspondiente al Grupo III previamente señalado por la Examinadora.

4. a- La Examinadora señala que las patentes WO2007/124299 (D1) y US2004/120948 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

La Examinadora señala que D1 da a conocer anticuerpos anti-CD40 para el tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias, que pueden ser humanizados.

De igual manera, la Examinadora afirma que D2 da a conocer anticuerpos humanos CD40 4D11 que pueden actuar como agonista o antagonista.

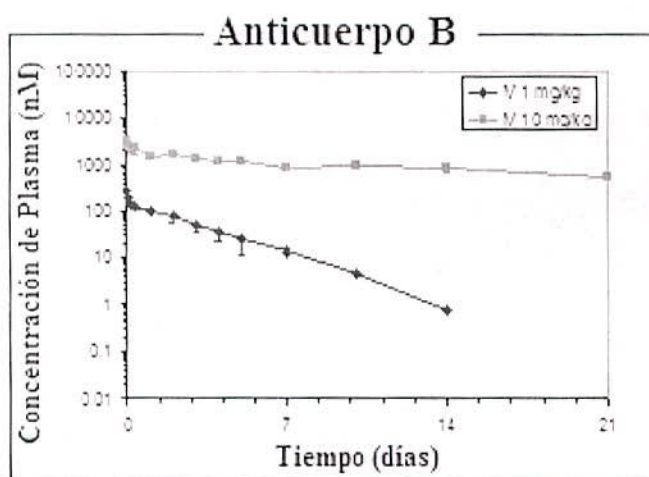
En especial, la Examinadora presenta el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la presente invención y el arte previo citado:

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo humanizado	Anticuerpo anti-CD40	Anticuerpo anti-CD40
Cadena pesada CDRs de SEQ ID NO: 10, 13 y 16 y Cadena liviana CDRs de SEQ ID NO: 19, 22 y 24 (Reivindicación 2) ó Cadena pesada CDRs de SEQ ID NO: 9, 14 y 16 y Cadena liviana CDRs de SEQ ID NO: 20, 22, 24 (Reivindicación 3) ó Cadena pesada CDRs de SEQ ID NO: 11, 15 y 17 y Cadena liviana CDRs de SEQ ID NO: 21, 23 y 25 (Reivindicación 4)	No menciona	No menciona

En consecuencia, la Examinadora establece que D1 o D2 son el estado del arte más cercano a la presente invención y define que la diferencia entre la materia reclamada en la presente solicitud y el anticuerpo de D1 o D2 consiste en las secuencias de las CDRs y señala que el efecto que se logra al incluir las secuencias de los 6 CDRs es que se bloquea la señalización de CD40.

No obstante, la Examinadora afirma que la utilización de anticuerpos antagonistas anti-CD40 ya está divulgada en D1 (anticuerpos que bloquean la señalización CD40) y en D2 (anticuerpos humanos anti-CD40) por lo que una persona medianamente versada en la materia generaría líneas celulares alternativas a las de D1 o D2 para obtener anticuerpos antagonistas de CD40 y obtener el objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud sin obtener algún efecto inesperado, por lo cual la misma se considera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito afirmar respetuosamente que la presente invención reclama anticuerpos anti-CD40, particularmente, reclama al anticuerpo B que es un antagonista de la proliferación de células B y que tiene una vida media de 2 y 13 días cuando se administra a monos cynomolgus en dosis de 1 y 10 mg/kg respectivamente, como se puede apreciar en la Figura 8 que se encuentra en la página 138 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud:



ii) Ahora bien, D1 enseña composiciones estables que contienen a los anticuerpos CHIR-12.12 y CHIR-5.9, los cuales son totalmente distintos al anticuerpo reclamado en la presente invención, esto sumado al hecho de que una persona medianamente versada en la materia a partir de D1 buscaría desarrollar anticuerpos anti-CD40 y composiciones de los mismos que tuviesen una estabilidad mejorada mediante la adición de diversos excipientes tales como agentes amortiguadores, y arginina, los cuales no están comprendidos en la presente solicitud.

Adicionalmente, D2 revela anticuerpos anti-CD40 que bien pueden ser antagonistas o agonistas de la proliferación de células B, dentro de los cuales se destacan los anticuerpos 4D11 y F4-465, los cuales difieren diametralmente del anticuerpo reclamado en la presente solicitud.

De acuerdo con lo anterior, no existe evidencia alguna que sugiera o motive a una persona medianamente versada en la materia a obtener los anticuerpos de la presente invención a partir de las enseñanzas del arte previo y mucho menos con las características estructurales aquí reclamadas, puesto que al combinar las enseñanzas de los documentos citados por la Examinadora, una persona versada en la materia estaría motivada a producir anticuerpos con actividad agonista o antagonista frente a la proliferación de células B que estuviesen incorporados en composiciones que tengan una estabilidad incrementada, lo cual, evidentemente no es el objeto de la presente invención.

Adicionalmente, toda vez que el anticuerpo aquí reclamado que se caracteriza por tener CDRs de cadena pesada con SEQ ID No: 11, 15, 17 y cadena liviana de SEQ ID No: 21, 23 y 25 o anticuerpos con cadena liviana de SEQ ID No: 26 y cadena pesada de SEQ ID No: 27-30, que no se encuentran anticipadas en el arte previo, me permito afirmar que los mismos revisten nivel inventivo ya que su estructura resulta inesperada y es diferente de la de los anticuerpos divulgados anteriormente (CHIR-12.12, 4D11, F4-465 etc.).

iii) Ahora bien, al considerar la vida media del anticuerpo de la presente invención, dicho anticuerpo tiene una vida media muchísimo mayor a la de los anticuerpos divulgados en el arte previo, donde para el anticuerpo CHIR-12.12 la vida media es de 1.8 y 7.5 días cuando se administra a monos cynomolgus en dosis de 1 y 30 mg/kg respectivamente, mientras que para el anticuerpo 4D11 la vida media para una dosis de 30 mg/kg es de 96.3 h (4 días aproximadamente), lo cual es una clara evidencia de un efecto técnico inesperado del anticuerpo de la presente invención, que no se encuentra sugerido ni mucho menos motivado por D1 o D2, en la medida que al tener una vida media mayor que la de los anticuerpos descritos anteriormente (2 y 13 días cuando se administra a monos cynomolgus en dosis de 1 y 10 mg/kg respectivamente) se plantea la posibilidad de establecer regímenes de dosificación con un menor número de administraciones para mantener la concentración mínima efectiva en los pacientes, lo cual corresponde con un efecto sorprendente e inesperado que no se deriva de manera obvia a partir de D1 o D2.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que el anticuerpo que reclama la presente invención tiene cierta actividad antagonista frente a la proliferación de células B con una IC_{50} de 0.2 ± 0.09 nM, como se puede apreciar en la figura 4 de la página 136 del Capítulo Descriptivo:

Ensayo de Proliferación de Linfocitos B Humanos			
		Antagonismo	Agonismo
Nombre del Anticuerpo	Isotipo	IC_{50} Media nM $\pm SEM$ (n)	$SI \pm SEM$ (n)
Anticuerpo B	hlgG1KO	0.2 ± 0.09 (n=3)	1 ± 0.3 (n=3)
Anticuerpo A	hlgG1KO	0.3 ± 0.03 (n=3)	1 ± 0.13 (n=3)
Anticuerpo C	hlgG1KO	0.1 ± 0.01 (n=3)	1 ± 0.06 (n=3)
10F2	hlgG1KO	0.8 ± 0.11 (n=3)	1 ± 0.09 (n=3)
4D11	hlgG4DM	0.02 ± 0.01 (n=3)	1 ± 0.11 (n=3)
G28.5	mlgG1	NT	7 ± 1.94 (n=3)
mu5D12	hlgG4Pro	Sin Inhibición hasta 67 nM	18 ± 3.1 (n=3)

NT= No se Probó

Donde se evidencia que el anticuerpo de la invención, que por si mismo posee una estructura inesperada y no predecible a partir de las enseñanzas del arte previo, también es eficiente frente a la proliferación de células B toda vez que tiene un efecto terapéutico demostrado experimentalmente, lo cual lo hace inventivo frente al arte previo citado por la Examinadora, puesto que ni D1 ni D2 sugieren o si quiera motivan a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar los anticuerpos aquí reclamados y mucho menos con la expectativa de éxito de que evidenciaran actividad antagonista frente a la proliferación de células B.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las

enseñanzas de los documentos.¹ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². En el presente caso, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos sus propiedades inesperadas (vida media mejorada y actividad antagonista) 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. Finalmente, me permito señalar nuevamente que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US8,591,900).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

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.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1
(<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Ibidem Sección 10.8.1.

9

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo humanizado anti-CD40, en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia CDR1 de cadena pesada de SEC ID NO: 11, una secuencia CDR2 de cadena pesada de SEC ID NO: 15 y una secuencia CDR3 de cadena pesada de SEC ID NO: 17; y en donde dicho anticuerpo comprende una secuencia CDR1 de cadena ligera de SEC ID NO: 21, una secuencia CDR2 de cadena ligera de SEC ID NO: 23, una secuencia CDR3 de cadena ligera de SEC ID NO: 25.
2. Un anticuerpo monoclonal humanizado o fragmento que tiene un dominio variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de:
SEC ID NO: 27 y SEC ID NO: 26, respectivamente;
SEC ID NO: 28 y SEC ID NO: 26, respectivamente;
SEC ID NO: 29 y SEC ID NO: 26, respectivamente;
SEC ID NO: 30 y SEC ID NO: 26, respectivamente.
3. Una composición farmacéutica que comprende: (i) el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2; y (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y en donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo está opcionalmente conjugado con un segundo agente.
4. Un polinucleótido aislado que codifica la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada o de la región variable de la cadena ligera, en donde la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada comprende cualquiera de SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 53 y la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera comprende la SEQ ID NO: 26 o la SEQ ID NO: 52.
5. Un anticuerpo humanizado que se une específicamente a CD40 humana, en donde dicho anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 53 y una región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 52.
