

257
287

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-034941- -00004-0000

Fecha: 2009-06-18 16:38:48 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 601 PRESENTAPODER Folios: 1

Referencia: Expediente No. 06.034.941

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Anticuerpos completamente humanos contra el 4-1bb humano (CD137)"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

CAMBIO DE APODERADO

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 79.143.366 expedida en Bogotá, abogado inscrito con tarjeta profesional número 20.281 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, presento poder otorgado por Bristol-Myers Squibb Company, el cual se encuentra radicado bajo el No. 08.129.339 del 04 de diciembre de 2008.

Atentamente,


ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA

El Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo de Bogotá, D.C. da fé que el anterior escrito dirigido a: _____

fué presentado personalmente por: ALVARO

CORREA OROÑOZ

quien exhibió la C.C. N°. 79143366 de USAQUEN

y T.P. N°. 20281 y manifestó que la firma y huella que aparece en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.

FIRMA

Eduardo Delgado Gomez

NOTARIO 38 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

17 JUN 2009



288
288

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-34941

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **580** DE

FECHA **28 DE SEPTIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **27 DE DICIEMBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



D₁

289

289

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 39/395	A1	(11) International Publication Number: WO 98/16249 (43) International Publication Date: 23 April 1998 (23.04.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/18035 (22) International Filing Date: 3 October 1997 (03.10.97) (30) Priority Data: 60/028,270 11 October 1996 (11.10.96) US (71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US). (72) Inventors: ARUFFO, Alejandro, A.; 33 Cheston Court, Belle Mead, NJ 08502 (US). CHALUPNY, N., Jan; 5603 Phinney Avenue North, Seattle, WA 98103 (US). CHEN, Lieping; 8045 40th Avenue N.E., Seattle, WA 98115 (US). MITTLER, Robert, S.; 6 Jenny Jump Court, Flemington, NJ 08822 (US). SHUFORD, Walter, W.; 21700 N.E. 62nd, Redmond, WA 98053 (US). SIADAK, Anthony, W.; 6210 1st Avenue N.W., Seattle, WA 98107 (US). (74) Agents: SORRENTINO, Joseph, M. et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR IMMUNOMODULATION (57) Abstract The instant invention discloses the unexpected result that two anti-4-1BB monoclonal antibodies can inhibit both primary and secondary humoral responses to at least T-cell dependent antigens <i>in vivo</i> . Such antibodies provide a novel approach to immunosuppression and cancer therapy <i>in vivo</i> .		

discovered in separate *in vivo* tumor models of both metastatic and non-metastatic disease (Figures 8, 9, 10 and 11). In addition, spleens removed from anti-4-1BB treated GvHD mice were enlarged 2-3 times the size of normal spleens as were the Ab control mice. To address this paradoxical observation, the GvHD experiments were repeated as before but this time CTL activity was assessed immediately following the surgical removal of the spleen, eliminating *in vitro* IL-2 expansion of CTL. The results of this experiment are markedly different from the results reported above. In Fig. 12A, it can be seen that two anti-4-1BB mAbs, 1D8 and 22B6, each known to bind to a different region of the 4-1BB molecule enhanced CTL activity by nearly fourfold over that observed in control GvHD animals. In contrast, mAb 21E5 had no apparent effect upon CTL generation while mAb 3E1, one of the most potent blockers of ligand binding, completely inhibited CTL development. The powerful effect of both 1D8 and 22B6 mAbs on the enhanced development of CTL activity is further demonstrated in Fig. 12B which shows the marked reduction in the number of total viable splenocytes retrieved from mice treated with these two antibodies. In addition, phenotypic analysis of splenocytes revealed that the percentage of CD8⁺ T cells increased to 30% of the total cell number in mice treated with the 1D8 mAb (Fig. 12C) whereas GvHD mice injected with 6E9, the isotypic matched non-binding control or those receiving no antibody had 5% to 8% CD8⁺ T cells. Epitope mapping studies of anti-4-1BB mAbs using 4-1BB fusion proteins in which domain swapping was carried out demonstrated that the 1D8 mAb was unique in that it bound to the membrane proximal region of the extracellular domain of the 4-1-BB molecule not involved in 4-1BBL binding (data not shown).

IX. Potentiation of Development of Cytotoxic T Cells

In these experiments anti-4-1BB monoclonal antibodies were used to potentiate the development of cytotoxic T cells which then kill both weakly and non-immunogenic tumors that are highly metastatic.

Analysis of 4-1BBL and Laminin Binding to Murine 4-1BB, a Member of the Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, and Comparison with Human 4-1BB*

(Received for publication, October 23, 1996, and in revised form, December 23, 1996)

Deryk T. Loo[‡], N. Jan Chalupny[†], Jürgen Bajorath, Walter W. Shuford, Robert S. Mittler, and Alejandro Aruffo

From Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, Seattle, Washington 98121

The T cell activation antigen 4-1BB (CDw137) is a distantly related member of the tumor necrosis factor receptor family of cell surface receptors. We previously reported that murine 4-1BB (m4-1BB) bound to extracellular matrix (ECM) proteins. Recently, a tumor necrosis factor-like ligand of m4-1BB, m4-1BBL, as well as the human counterparts of 4-1BB (ILA) and 4-1BBL (h4-1BB and h4-1BBL, respectively) have been cloned. No information is currently available on how binding of m4-1BB to ECM proteins affects its binding to m4-1BBL and *vice versa* and if the ability of m4-1BB to bind ECM proteins is conserved across species. We report that binding of m4-1BBL to m4-1BB blocked its ability to bind laminin (LN), while binding of m4-1BB to LN did not block its ability to bind m4-1BBL. Furthermore, binding of m4-1BBL to the m4-1BB-LN complex did not displace LN. These findings suggest the two ligands bind to proximal but distinct sites on m4-1BB. This is supported by the observation that six of eight anti-m4-1BB monoclonal antibodies blocked the interaction between 4-1BB and 4-1BBL, while seven blocked LN binding. Ligand and monoclonal antibody binding studies with a truncated protein lacking the amino-terminal LN-homologous domain of m4-1BB demonstrated that regions downstream of the LN-homologous domain participate in LN binding and that the intact protein is required for m4-1BBL binding. Studies with h4-1BB showed that h4-1BB only bound h4-1BBL, indicating that the ECM binding activity of 4-1BB is not conserved across species. This finding allowed the construction of murine/human 4-1BB chimeras, which permitted further dissection of the regions of 4-1BB involved in LN and 4-1BBL binding and suggests that sequence differences in the LN-homologous domain of h4-1BB in part account for the inability of h4-1BB to bind ECM proteins.

The T cell receptor-dependent activation of T cells is tightly regulated by a discrete number of cell surface receptors, including members of the tumor necrosis factor receptor (TNFR)¹

family. 4-1BB (CDw137) is a type I membrane protein whose extracellular domain is related to the members of the TNFR family (1, 2) and has low level homology to the extracellular matrix protein laminin (LN) (3, 4). Early studies with an immunoglobulin chimera of murine 4-1BB (m4-1BB-Ig) and with COS and L cell transfectants expressing full-length m4-1BB showed that this protein was able to bind extracellular matrix proteins including LN and vitronectin (3). Later, similar m4-1BB-Ig and human 4-1BB-Ig (h4-1BB-Ig) fusion proteins were used to isolate cDNAs encoding the high affinity TNF-like ligands m4-1BBL and h4-1BBL, respectively (5, 6).

M4-1BB was initially identified as a protein whose expression was up-regulated following T cell activation (1). M4-1BB is predominantly expressed by activated thymocytes and T cells but not by resting or lipopolysaccharide-activated B cells (7). This contrasts with the expression of mRNA encoding h4-1BB in human peripheral blood mononuclear cells. Analogous to what has been observed in murine T cells, h4-1BB is expressed by activated T cells; however, unlike m4-1BB, transcripts encoding h4-1BB can be detected in activated human peripheral blood B cells (8). RNA encoding h4-1BB is also detected in interleukin-1 β (IL-1 β)-activated or phorbol-12-myristate-13-acetate-activated peripheral blood monocytes (8). In addition, transcripts encoding h4-1BB can be detected in an activated human T cell line (Jurkat), in resting human B cell lines (Raji and Epstein-Barr virus transformed B cells from normal donors), and in a number of unstimulated and IL-1 β stimulated nonlymphoid cell lines (8). Expression of 4-1BB by activated murine and human T cells increases gradually over time. Studies using anti-CD3 monoclonal antibodies (mAb) or concanavalin A-activated murine T cells showed that following activation the level of m4-1BB detectable on the surface of T cells steadily increases over 3 days (9). Additionally, h4-1BB mRNA expression by anti-CD3 mAb-activated peripheral blood mononuclear cells can be detected at 4 h and remains strongly expressed at 48 h (8).

Early evidence for a role of m4-1BB in the regulation of the immune response came from mAb cross-linking studies, which showed that co-immobilized suboptimal concentrations of an anti-CD3 mAb with the anti-m4-1BB mAb 53A2 could efficiently drive resting T cells to proliferate (7). These studies were extended by Goodwin *et al.* (5), who showed that CV-1 cells expressing m4-1BBL could significantly enhance the proliferation of IL-2- and concanavalin A-stimulated thymocytes. M4-1BBL-expressing CV-1 cells could also significantly enhance the proliferation of phytohemagglutinin-stimulated

* The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

‡ The contribution of the first two authors should be considered equal.

§ To whom correspondence should be addressed: BMS-PRI, 3005 First Ave., Seattle, WA 98121. Tel.: 206-728-4800; Fax: 206-727-3602.

† Present address: Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1124 Columbia, Seattle, WA 98104.

¹ The abbreviations used are: TNFR, tumor necrosis factor receptor; TNF, tumor necrosis factor; LN, laminin; IL-1 β , interleukin-1 β ; mAb, monoclonal antibody; MT, metallothionein; VLA-4, very late antigen-4;

VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; FBS, fetal bovine serum; DMEM, Dulbecco's modified Eagle's medium; PCR, polymerase chain reaction; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; FITC, fluorescein isothiocyanate.

FIG. 3. Alignment of the extracellular region sequences of murine and human 4-1BB (41BB) with members of the tumor necrosis factor receptor family (TNFR: 55-kDa form of the tumor necrosis factor receptor, CD40, and Fas) and other molecules (laminin- α (LMA), laminin- β 1 (LMB1), laminin- β 2 (LMB2), metallothionein-IB (MT1B), metallothionein-IB (MT2B), and metallothionein-II (MT2)) from different species. Only regions with similarities to 4-1BB sequences are shown. The alignments were generated as described under "Experimental Procedures." Sequence numbers are given for the predicted mature murine 4-1BB sequence (28), but we have included an NH₂-terminal sequence extension, which shows similarity to laminin. D1 and D3 indicate domains 1 and 3 in TNFR. Asterisks mark residues that are identical in more than half of the compared sequences, including at least one 4-1BB sequence, or conserved in residue character (e.g. large hydrophobic/aromatic, charged, large charged/polar etc.). The so defined sequence similarities are ~50% for the LN region (residues -6 to 22), ~36% for TNFR domain 1 (23-64), ~48% for the MT region (55-83), and ~35% for TNFR domain 3.

	1	10	20		
			*** **	**** *	*
41BB Human			FERTSLQDPCSNCPAGTFCNNRNQ..IC		
41BB Mouse			CEKVGAVQNSCDNCQPGTFCRKYNP..VC		
LMA Mouse			CKK..NVEGKNCDCRCKPGFYNLKERNPE.GC		
LMA Human			CFFP.GTVGFSCQDCAPGYHRGKLPAGSDRG		
LMB1 Mouse			CFQ.GTIYARQCDRCPLPGYWGFFSCQPC.QC		
LMB1 Human			CFQ.GVIYARQCDRCPLPGHWGFFSCQPC.QC		
LMB2 Mouse			CRE.GFVGNRCDCQCEENFYFNRSWPGCQEC		
LMB2 Human			CRE.GFVGNRCDCQCEENFYFNRSWPGCQEC		
		30	40	50	60
		***	* * *	* * *	*** *
TNFR Human			SVCPQGGKYIHPQNNISIC..CTKCHKGTLYLNDPCPGPDTCR		(TNFR D1)
TNFR Mouse			SLCPQGGKYVHSHKNNISIC..CTKCHKGTLYLVSDCPSGRDTCR		
TNFR Rat			NLCQPGKYAHKNNISIC..CTKCHKGTLYLVSDCPSGQETVCE		
CD40 Human			TACREKQYLI..NSQC..CSLCQPGQKLVSDCTE.FTETEC		
CD40 Mouse			VTCSDKQYLI..DGQC..CDLCQPGSRLTSHCTA.LEKTQCH		
Fas Human			TQNLEGLH..HDGQFC..HKPCPPGERKARDCTVNGDEPDCV		
Fas Mouse			KNCSEGLY..QGQFFC..CQPCQPGKKVDECKMGGTPTCA		
41BB Human			SPCPSNFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSS.TSNAECD		
41BB Mouse			KSCPPSTFSSIGGQPNICRVCAGYFRFKKFCSS.THNAECE		
MT1B Human					CSC.TTGGSCA
MT2B Human					CSC.AAGDSCT
MT2 Mouse					CSC.ASDGSCS
MT2 Rat					CSC.ATDGSCS
		70	80	90	
		*	**	** ** *	*
41BB Human			CTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGGELTKGCKD		
41BB Mouse			CIEGFHCLGPGQCTCEKDCRPGQELTKGCKT		
MT1B Human			CAGSCKCKECKCTCKKCC		
MT2B Human			CAGSCKCKECKCTCKKSC		
MT2 Mouse			CAGACKCKQCKCTCKKSC		
MT2 Rat			CAGSCKCKQCKCTCKKSC		
		100	110	120	130
		*	***	* * *	* * *
TNFR Human			CRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCL.NGT.VHLSQCEKQNTVCT		(TNFR D3)
TNFR Mouse			CKENQFQRYLSETHFQCVDCSPCF.NGT.VTIPCKEQTONTVCN		
TNFR Rat			CKKNQFQRYLSETHFQCVDCSPCF.NGT.VTIPCKEQTONTVCN		
CD40 Human			CEEGWHCTSEA..CESCVLHRSCL.PGFGVKQIATQVSDTICE		
CD40 Mouse			CKEGQHCTSKD..CEACAQHTPCI.PGFGVMMATETTTDTVCH		
Fas Human			CKPNFFCNSTV..CEHCDPCTKCE.HGI.IKE.CTLTSTNTKCK		
Fas Mouse			CKPDYFCDSPG..CEHCVRCAACE.HGT.LEP.CTATSTNTNCR		
41BB Human			CCFGTFNDQKR..GICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCG		
41BB Mouse			CSLGTFTNDQNG..TGVCPRWTNCSLDGRSVLKTGTTEKDVVCG		
		140	150		
41BB Human			PSPADLSPGAS.SVTPPAPARE		
41BB Mouse			PPVVSFSPSTTISVTPEGGPGG		

x-ray structure of three consecutive LN-type epidermal growth factor-like modules was reported recently (17). These modules were arranged in a linear "stacked" fashion, reminiscent of the gross domain arrangement of TNFR (18). Based on this structure and the amino acid sequence alignment (Fig. 3), it appears that the LN-homologous domain of m4-1BB includes about half of a LN repeat module, corresponding to the disulfide stabilized "loops" d and c (17). Taken together, these observations suggest the possibility of a combined arrangement of a LN-type and two TNFR-type domains.

Ligand and mAb Binding to a Panel of Truncated m4-1BB Proteins—To begin investigating if the different ligand binding properties of m4-1BB resided within discrete domains or required multiple domains of the extracellular region of m4-1BB, we prepared a series of DNA constructs encoding truncated forms of m4-1BB (a total of nine constructs) lacking various NH₂- and COOH-terminal extracellular domains and domain fragments. The initial design of these constructs was based on early sequence alignment studies, which predicted that 4-1BB contained one LN-homologous domain and three TNFR-like domains. Subsequent sequence alignment of 4-1BB, as described herein, predicted that the majority of these truncated proteins contained incomplete domains. Most of the proteins encoded by these constructs were unable to bind to our panel of anti-m4-1BB mAbs, m4-1BBL, and LN and thus were not further studied (data not shown). However one truncated protein, m4-1BBLN (Fig. 4A), which lacked only the amino-terminal LN-homologous domain of m4-1BB was

recognized by the anti-m4-1BB mAb 1D8, the mAb that blocked LN binding but not m4-1BBL binding (Fig. 4B). This protein was capable of weakly binding to LN but was no longer able to bind m4-1BBL (Fig. 4, C and D). These findings suggest that some of the binding determinants responsible for m4-1BB-LN interactions reside downstream from the LN homologous domain of m4-1BB and that the presence of an intact LN-homologous domain is required for m4-1BBL binding.

Binding of h4-1BB to h4-1BBL and LN—Recently, cDNA clones encoding the putative human homologues of m4-1BB (19) and m4-1BBL (6) were isolated and characterized. To determine if the interaction between m4-1BB and extracellular matrix ligands was conserved in different species, we isolated cDNA clones encoding h4-1BB and h4-1BBL. COS cell transfectants expressing h4-1BB bound to h4-1BBL but were unable to bind LN (Fig. 5A). These findings contrast with those using COS cell transfectants expressing m4-1BB, which were capable of binding efficiently to m4-1BBL and LN (Fig. 5B). COS cell transfectants expressing either h4-1BB or m4-1BB were unable to bind gp39. COS cell transfectants expressing CD40 bound to gp39, but were unable to bind to m4-1BBL, h4-1BBL, or LN (Fig. 5C). To ensure that the inability of h4-1BB to bind extracellular matrix proteins was not due to our assay format, we prepared a chimeric gene encoding an h4-1BB immunoglobulin fusion protein, h4-1BB-Ig. As shown in Fig. 6, h4-1BB-Ig bound to h4-1BBL but not LN. These findings suggest that the extracellular matrix binding activity of 4-1BB is not conserved in different species.

291A
291

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Abogado
Álvaro Correa Ordóñez

ASUNTO Radicación 06-34941
 Trámite 011
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio 2053493/
 Folios 005

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US2004/033587
Publicación Internacional WO 2005/035584

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: 67 a 123 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 124 a 126 como se radicó inicialmente.

Secuencias: Folios: 128 a 180 como se radicó inicialmente.

Prioridad: 10/10/2003, Estado Unidos, US 60/510,193
 08/10/2004, Estados Unidos, US 10/961,567

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Anticuerpos completamente humanos contra el 4-1BB humano (CD137)".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar un anticuerpo completamente humano para el 4-1 BB (CD137).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de estimular la respuesta contra células cancerosas o contra enfermedades autoinmunes, a través de la estimulación de las células T.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo completamente humano que se enlaza al 4-1BB (H4-1BB) humano y que permite el enlace de H4-1BB al ligando, es decir que no bloquean el enlace de H4-1BB a H4-1BBL. Estos anticuerpos se pueden usar como inmuno-mejoradores de la respuesta inmunitaria anti-tumor o anti-viral o como inmuno-moduladores de enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: C07K 16/28, 16/30, A61K 39/395, C07H 21/04, A61P 35/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Las referencias a secuencias dadas en figuras específicas deben ser reemplazadas por la correspondiente identificación de la secuencia (Seq ID N°), tal como lo mencionó la autoridad de búsqueda internacional.
- La descripción del anticuerpo detallado en la invención no permite saber el origen de las secuencias variables postuladas para el mismo, al igual que el origen de los CDR propuestos. Esto no es evidente ni de la lectura de la descripción ni de la información aportada con las secuencias.

De esta manera, la descripción presentada no cumple con los requisitos establecidos en el art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de concisión y claridad por cuánto:

- 1) La reivindicación 1 menciona un anticuerpo monoclonal o porción de enlace a antígeno del mismo, donde se cita las figuras 3 y 4 para establecer las regiones CDR de la cadena pesada y ligera, respectivamente. Sin embargo, estas figuras estas compuestas de múltiples secuencias y estructuras. El anticuerpo debe ser definido a partir de su estructura, indicando las secuencias de los 6 CDR que lo conforman, por ello debe indicarse la secuencia y/o el segmento en el que se encuentra para que su definición sea clara;
- 2) A partir del capítulo reivindicatorio es aparente que la solicitud carece de unidad de invención, puesto que las reivindicaciones 1 y 3 definen anticuerpos aparentemente diferentes y las composiciones que los contienen definidas en las reivindicaciones 5 y 6 también son diferentes. Se sugiere al solicitante revisar la redacción de manera que sea evidente si los anticuerpos están relacionados por su estructura;
- 3) Las reivindicaciones 7 a 10 se refieren a polinucleótidos que hacen parte de la región variable de la cadena ligera o pesada del anticuerpo. Sin embargo, estos son segmentos que hacen parte del producto de la invención, que es el anticuerpo y no pueden ser considerados como productos individuales de la misma porque no lo son. Estos podrían ser considerados como reivindicaciones dependientes de la principal que define el anticuerpo.

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

4. **Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal d))**

El método propuesto en la reivindicación 6 corresponde a un método de tratamiento del cáncer que puede ser aplicado a humanos o animales; según la norma comunitaria los métodos de diagnóstico y tratamiento están excluidos de patentabilidad, la materia reclamada en esta cláusula no podrá ser patentada.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido en el artículo 20 de la Decisión 486 el contenido de la citada reivindicación deberá excluirse.

5. 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 10/10/2003 y 08/10/2004.

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 98/16249	"Methods and compositions for immunomodulation"	23/04/1998
D2	Loo D., <i>et.al.</i> , The Journal of Biological Chemistry, Vol. 272, No. 10, Issue of March 7 (1997), pp. 6448–6456	"Analysis of 4–1BBL and Laminin Binding to Murine 4–1BB, a Member of the Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, and Comparison with Human 4–1BB"	07/03/1997

Resumen de los documentos citados:

D1: divulga la actividad de dos anticuerpos monoclonales anti-4-1BB que pueden inhibir tanto la respuesta primaria como secundaria a los antígenos dependientes de células-T *in vivo*. Estos anticuerpos proveen una nueva aproximación a la inmunosupresión y terapia de cáncer *in vivo*.

D2: divulga la caracterización de anticuerpos anti 4-1 BB de murino y de humano, estableciendo los dominios de unión al ligando 4-1BBL y a la laminina, indica las regiones homólogas y las diferencias de secuencia entre ellas.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 reclama un anticuerpo monoclonal o porción de enlace a antígeno del mismo que se enlaza específicamente a 4-1BB, que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, caracterizado porque:

293A
20

la región variable de cadena ligera comprende un CDR1, un CDR2, y un CDR3 como se detalla en la figura 4 (aminoácidos 21-236 de SEQ ID N°6); y
la región variable de cadena pesada comprende un CDR1, un CDR2, y un CDR3 como se detalla en la figura 3 (aminoácidos 20-467 de SEQ ID N°3).

Esta oficina esta de acuerdo con la opinión dada por la autoridad internacional, sobre los documentos relevantes a la solicitud (D1 y D2) y la falta de nivel inventivo de esta a partir de la información divulgada por estos documentos.

El documento más cercano del estado de la técnica, es el documento WO 98/16249 (D1), que divulga un método para estimular la muerte de células tumorales por células linfocíticas en un huésped, el cual comprende administrar al huésped una dosis efectiva de un anticuerpo anti-4-1BB (CD137). Este es preferiblemente un anticuerpo humano (ver pág 5, líneas 30-35). El anticuerpo monoclonal murino 1D8 es reportado como único en que este se une a la región proximal de la membrana del dominio extracelular de 4-1BB y no involucra la región de unión de 4-1BBL (ver pág 14, líneas 28-31).

La diferencia entre D1 y la solicitud en estudio, es que esta última define un anticuerpo específico humano, a partir de secuencias nucleótidas y aminoácidas específicas, que es capaz de unirse a 4-1BB sin bloquear la unión 4-1 BB y 4-1 BBL.

El problema resuelto por la solicitud es entonces proveer un anticuerpo alternativo anti -4-1 BB que no interrumpa la unión del ligando (4-1 BBL).

Sin embargo esta realización es derivada de la información disponible en el estado del arte puesto que las técnicas para elaboración de anticuerpos son bien conocidas y las regiones determinantes de unión de 4-1BB y 4-1 BBL también eran conocidas, por ejemplo a partir de la información divulgada en Loo D, *et al* (D2). Este documento divulga entre otras cosas diferentes anticuerpos anti 4-1BB, uno de los cuales (1D8) bloque la laminina (LN) pero la unión m4-1BB y reconoce la unión deficiente del ligando 4-1BBL de la proteína truncada que carece del dominio N-terminal homologo-LN (ver resumen, pág 6452 de D2).

Debe resaltarse que el uso del anticuerpo 4-1BB para el tratamiento de cáncer también era conocido del estado del arte. Así las cosas, el desarrollo del anticuerpo anti 4-1BB con la estructura y características funcionales tal como es propuesta en la solicitud no representa un avance frente al estado de la técnica y carece de nivel inventivo. De esta manera, el desarrollo reclamado incumple el artículo 18 de D486.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 98/16249	1-10	Nivel inventivo
D2	Loo D., <i>et.al.</i> , The Journal of Biological Chemistry, Vol. 272, No. 10, Issue of March 7 (1997), pp. 6448-6456	1-10	Nivel inventivo

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
26 NOV. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3721	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
-------------------------------------	---