

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-117696- -00013-0000

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Fecha: 2012-10-01 16:09:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 9

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**AGENSYS, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "**ANTICUERPOS Y MOLÉCULAS DERIVADAS DE ESTOS QUE**
SE ENLAZAN A LAS PROTEÍNAS DE STEAP-1".-Clase **C07K 16/00**.-
Expediente número **06-117.696**.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **AGENSYS, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de California, Estados Unidos de América, domiciliada en Santa Mónica, Estado de California, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **51954**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 30 de Agosto de 2012 y notificada por Edicto fijado el 4 de Septiembre del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que mi mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **51954** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró el alcance e importancia del anticuerpo que es objeto de la invención allí reclamada en su verdadera dimensión.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en mi memorial de Julio 26 de 2012 (en respuesta al Oficio No. **04097**), en la Resolución impugnada, ese Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la invención, afirmando categóricamente que:

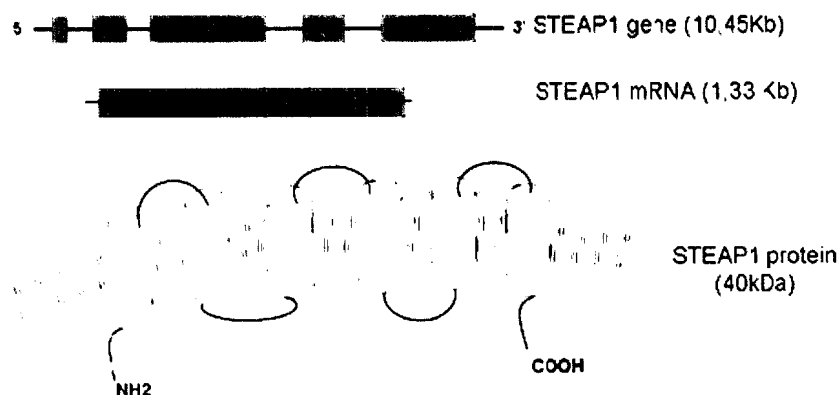
"a partir de la información divulgada en el documento D1 la persona del oficio normalmente versada en la materia puede desarrollar un anticuerpo como el reclamado por la solicitud y prever con una expectativa razonable el éxito en la actividad del mismo".

En vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, sino que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al mencionado Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA

Ahora bien, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada.

La presente solicitud proporciona por primera vez anticuerpos monoclonales los cuales se unen un dominio extracelular de STEAP-1, la cual es una proteína transmembranal multi-pase la cual se expresa de forma aberrante en un importante número de cánceres¹:



Esta proteína se expresa muy poco o no se expresa en órganos vitales y estudios recientes han mostrado que está involucrada en la comunicación intercelular entre células adyacentes en un cultivo, y esto parece que favorece el desarrollo del tumor.

¹ <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/STEAP1ID44482ch7q21.html>

Por lo tanto, un anticuerpo que se una y reconozca específicamente STEAP-1 en su región extracelular es útil en el diagnóstico, pronóstico, profilaxis y/o terapia del cáncer.

En particular, la solicitud denegada se enfoca en un anticuerpo monoclonal, designado como X120.545.1.1 (Mab120) el cual tiene propiedades sorprendentes que lo hacen particularmente útil en el campo farmacéutico relacionado con el cáncer. De esta forma, el anticuerpo de la invención exhibe una fuerte unión a STEAP-1 en la superficie de las células (ver por ejemplo figura 18 de la descripción de la solicitud), proporciona medios eficientes y efectivos para dirigir y liberar un agente citotóxico dentro de las células cancerosas con el fin de matarlas (ver figura 24 de la descripción de la solicitud) y es un inhibidor altamente efectivo de la comunicación intercelular (Figura 31).

Sumado a lo anterior, el solicitante ha demostrado que el anticuerpo reclamado por la solicitud denegada se une más fuertemente a STEAP-1 en ensayos de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) comparado con otros anticuerpos, lo que permite una intensidad de fluorescencia mayor y por lo tanto una mejor detección de células malignas. Así mismo, el solicitante ha encontrado que el anticuerpo Mab120 de la invención es útil en la liberación de medicamentos en una terapia con conjugados (ADC, conjugados medicamento-anticuerpo) toda vez que permite una internalización eficiente dentro de la célula blanco llegando al compartimiento celular adecuado para la liberación del medicamento o toxina (ver datos anexos a mi ya referenciado memorial de Julio 26 de 2012).

De esta forma, la solicitud denegada se refiere a un nuevo anticuerpo, X120.545.1.1, que de manera sorprendente tiene propiedades superiores frente a la unión a STEAP-1 las cuales de ninguna manera podrían ser evidentes a la luz de las enseñanzas del arte previo, tal como se discutirá a continuación.

2. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO.

Habiendo ya contextualizado el objeto y el impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que el anticuerpo que es objeto de dicha solicitud es a todas luces inventivo con respecto a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **51954**, esto es, el documento **US2003/0045682 (D1)**.

Con el fin de demostrar este hecho, a continuación me permito exponer las principales razones que harían que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna forma obtener la materia reclamada en la solicitud de negada partiendo del citado documento D1, razones que además dejan en claro la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho del arte previo, interpretación que lo lleva a concluir de forma errónea con respecto a la patentabilidad de la solicitud.

2.1. El documento D1 no conduce de manera indefectible a un anticuerpo como el que es específicamente reclamado por la presente solicitud.

Ahora bien, con respecto al documento D1 el Señor Examinador señala que para la persona versada en la materia resultaría evidente a partir de sus enseñanzas desarrollar un anticuerpo como el que es objeto de la solicitud denegada con la expectativa de obtener una alta afinidad a STEAP1 extracelular.

Sobre este particular me permito resaltar que **si bien D1 se refiere a la producción de diversos antígenos de STEAP1 y a anticuerpos que pueden reconocer dichos antígenos, las revelaciones de D1 no conducen a que la persona versada en la materia pueda sin lugar a dudas desarrollar un anticuerpo como el X120.545.1.1 (Mab120) de la presente invención, y mucho menos pueda predecir su actividad mejorada en cuanto a especificidad y posibilidad de liberar efectivamente un medicamento cuando es parte de un sistema de conjugado anticuerpo-medicamento.**

De esta forma, D1 revela principalmente formas de obtener diferentes fragmentos de STEAP1 que pueden servir como antígenos y que podrían entonces desarrollar anticuerpos útiles tanto en terapéutica como en diagnóstico. Sin embargo, D1 falla en describir qué anticuerpo particular podría tener una mayor afinidad al STEAP1 en la superficie celular, y por lo tanto, resulta sorprendente el resultado encontrado por el solicitante.

En este sentido ese Despacho afirma que D1 conduciría a la presente invención toda vez que este indica que pueden desarrollarse anticuerpos anti-STEAP1 tanto para el dominio extracelular como para el intracelular, menciona metodologías conocidas para identificar epítopes, y que dicho documento se refiere a que los epítopes extracelulares brindarían anticuerpos con utilidad en diagnóstico, empleando el mismo tipo de líneas celulares que aquellas que hacen parte de la presente invención.

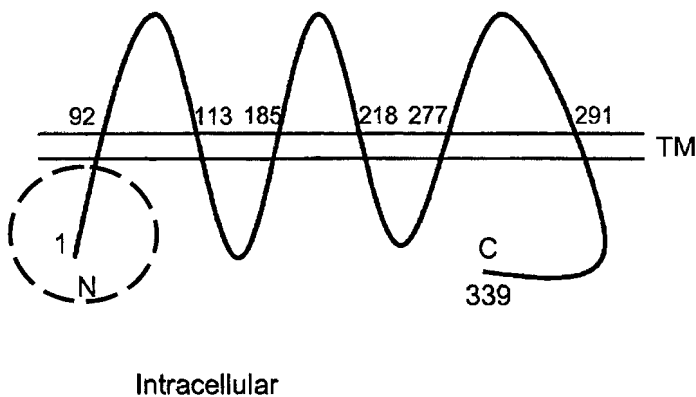
A este respecto me permito señalar que estas revelaciones de D1 no son suficientes para que la persona versada en la materia desarrolle particularmente el anticuerpo que es reclamado y mucho menos que prediga su actividad mejorada.

Así, aún cuando D1 señala que los antígenos de STEAP1 pueden ser extracelulares, y que estos pueden emplearse en diagnóstico, dicho señalamiento es muy general y D1 no muestra ninguna prueba particular de cómo desarrollar un anticuerpo que se una realmente a la superficie celular.

En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho al ejemplo 3C de la página 18 de D1, señalado en la Resolución impugnada, el cual revela un ensayo de Western Blot de la expresión de STEAP 1 en células cancerosas. En primer lugar, el párrafo [0191] de la mencionada página 18 de D1 de manera clara muestra que el péptido que se empleó para obtener los anticuerpos fue un péptido que corresponde a los residuos **14 a 28** de STEAP:

"Un péptido de 15 unidades correspondiente a los residuos de aminoácidos 14 a 28 de la secuencia de aminoácidos de STEAP-1 como se muestra en la FIG.1A (WKMKPRRNLEEDDYI) (SEQ ID NO:2) se sintetizó y usó para inmunizar ovejas para la generación de anticuerpos policlonales de oveja hacia la región amino-terminal de la proteína (anti-STEAP-1) como sigue." (Resaltado fuera de texto).

De esta forma, si se toma en consideración figura 1B del mismo documento D1:



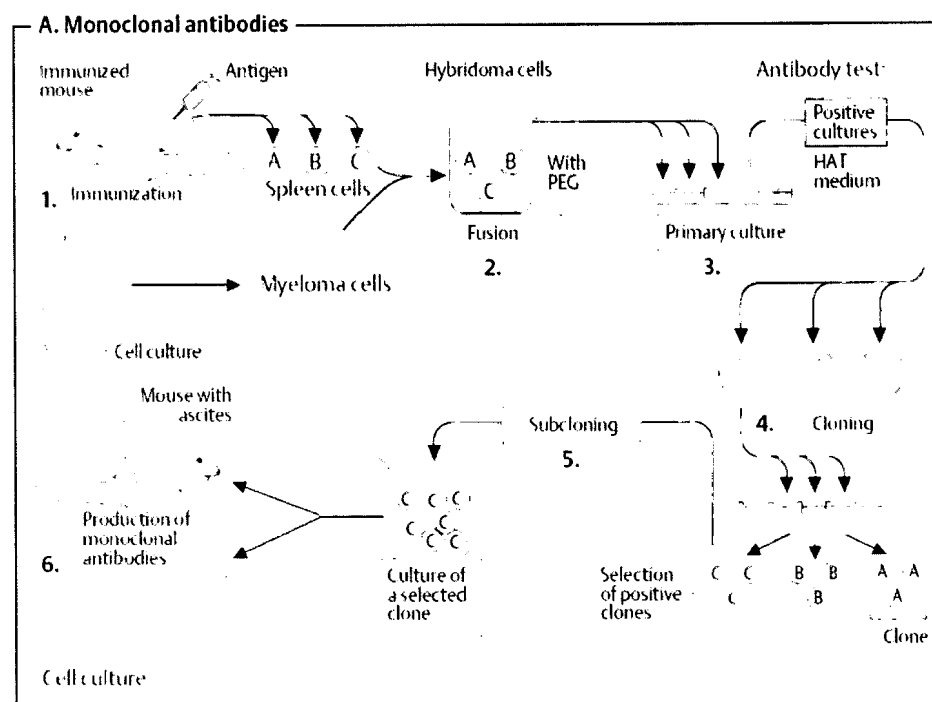
claramente la región N-terminal del STEAP1, en particular los residuos 14 a 28 empleados para obtener los anticuerpos en dicho ejemplo 3C de D1 corresponden a una región **intracelular** de la proteína, y por lo tanto, dichos anticuerpos particulares de D1 no tienen la misma afinidad que el anticuerpo Mab120 de la presente invención, del cual el solicitante ha demostrado que se une **a la superficie** de las células que expresan STEAP1 (ver Figura 18 de la descripción de la solicitud).

Otra prueba de este hecho lo constituye que el mencionado ejemplo 3C de D1 señala que el reconocimiento de la afinidad del anticuerpo se hace por un Western Blot de **un lisado** celular, lo que implica que no necesariamente el péptido se uniría a la célula completa:

"El anticuerpo policlonal anti-STEAP-1 se empleó para probar Westen Blots de lisados celulares preparados a partir de una variedad de injertos de tejidos de cáncer de próstata, líneas celulares de cáncer de próstata y especímenes primarios de cáncer de próstata y sus contrapartes control normales de próstata." (Párrafo [0193], página 18, D1, resaltado fuera de texto).

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que dicho ejemplo 3C claramente se refiere a anticuerpos **policlonales** y de ninguna manera muestra anticuerpos **monoclonales** como aquel que es objeto de la presente solicitud.

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la persona versada en la materia reconocería que los anticuerpos policlonales y monoclonales son obtenidos de maneras distintas y por lo tanto poseen propiedades diferentes. Así, mientras los anticuerpos policlonales son obtenidos mediante la inoculación del antígeno a un individuo y posterior extracción de los anticuerpos producidos, un anticuerpo monoclonal implica la separación de las células del baso del individuo, la immortalización de dichas células haciendo hibridomas con células mieloides, y la separación de dichas líneas celulares que producen específicamente el anticuerpo de interés²:



² Koolman, Color Atlas of Biochemistry, 2nd edition © 2005 Thieme

Consecuentemente, los anticuerpos revelados específicamente en D1 (esto es los empleados en el ejemplo 3C de dicho documento), son anticuerpos **policlonales** (como claramente lo señala D1), y por lo tanto no pueden ser considerados como similares a aquél que es objeto de la presente solicitud, el cual es obtenido mediante la creación de un hibridoma particular.

Considero pertinente en este punto resaltar que dentro del estado del arte es conocido y aceptado que los anticuerpos policlonales, al ser producidos por más de un tipo de células B, reconocen y se unen a **diferentes epítopes** del antígeno, contrario a lo que ocurre con los anticuerpos monoclonales que reconocen únicamente **un epítope particular**, al ser producidos por un único tipo de células B:



En vista de lo anterior, **me permito señalar que claramente aún cuando D1 sugiere de manera general la posibilidad de generar anticuerpos monoclonales específicos para el dominio extra-celular de STEAP1, dicho documento no ejemplifica de ninguna manera este tipo de anticuerpos, por lo que sus enseñanzas no pueden considerarse como que conducen sin ninguna duda al anticuerpo particular que es objeto de la presente solicitud.**

Ahora bien, ese Despacho adicionalmente señala que D1 emplea las mismas líneas celulares que la presente invención lo que sugeriría la obtención del anticuerpo que es reclamado por la solicitud denegada.

Sobre este particular muy respetuosamente me permito señalar que esta afirmación se constituye en una clara prueba de la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho no sólo del arte previo sino de la presente solicitud, lo que hace que concluya de manera errónea con respecto a la patentabilidad de la invención.

³ http://www.bio-world.com/productinfo/2_20_21_168_672/1576/Polyclonal-Ab-production-rabbit.html

En este sentido **me permito llamar la atención a que las células 293T resaltadas por el Señor Examinador, si bien se emplean en ambos documentos, en ningún momento se emplean para desarrollar anticuerpos, sino que son utilizadas para producir la proteína STEAP1 y sus fragmentos.**

Este hecho es claro por ejemplo del párrafo [0080] de la página 7 de D1:

*"Están disponibles un amplio rango de sistemas hospedero-vector para la expresión de proteínas STEAP o fragmentos de los mismos, ver por ejemplo, Sambrook et al., 1989; Current Protocols in Molecular Biology, 199. [...] Empleando estos vectores de expresión, **el STEAP puede ser preferiblemente expresado en diversas líneas celulares de cáncer de próstata y no próstata, incluyendo por ejemplo 293, 293T, rat-1 (...)**" (Resaltado fuera de texto).*

Así mismo, dentro de la presente solicitud se hace referencia particular a que las mencionadas células 293T se emplean como hospedero de los vectores para la expresión de STEAP1 tal como lo muestran las figuras 17 y 25 y se reseña en las páginas 19, 22, 62 a 63 y 196 a 202 de la descripción de la solicitud.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que el anticuerpo de la presente invención no es obtenido por transfección de una célula con un vector que codifique el anticuerpo, sino que este es obtenido directamente como un anticuerpo monoclonal a partir de un hibridoma específico que genera este anticuerpo, siguiendo el protocolo de infectar a un espécimen murino con el antígeno y luego identificar los anticuerpos y aislar las células de baso para luego inmortalizarlas formando un hibridoma.

De esta forma, si bien el documento D1 y el conocimiento general de la persona versada en la materia podrían insinuar las metodologías y la posible utilidad de obtener anticuerpos monoclonales específicos contra los dominios extracelulares de STEAP1, de ninguna manera estas enseñanzas podrían constituirse en una guía inequívoca para desarrollar el anticuerpo de la presente invención y mucho menos para predecir que dicho anticuerpo tendría una actividad mejorada frente al reconocimiento de STEAP1.

En este sentido, la Resolución impugnada señala que dado que el anticuerpo de la invención no está caracterizado por sus secuencias de CDRs particulares no es posible establecer si este tiene propiedades distintas o se une a un epítope diferente

que aquellos de D1 y además que otro hibridoma podría llegar a producir exactamente el mismo anticuerpo.

A este respecto me permito resaltar que los argumentos anteriores han demostrado sin lugar a dudas que las enseñanzas de D1 se refieren de forma general a anticuerpos monoclonales anti dominio extracelular de STEAP1, pero que de ninguna manera ejemplifican tales anticuerpos, toda vez que los únicos anticuerpos específicos allí revelados son anticuerpos policlonales de oveja desarrollados a partir de un antígeno intracelular de STEAP1. Por lo tanto, dicha información detallada de las secuencias particulares del anticuerpo de la invención no es indispensable para distinguir el anticuerpo de aquellos del estado del arte y reconocer que este se une específica y mejoradamente a STEAP1 que está sobre las células completas.

Así mismo, muy respetuosamente me permito resaltar que para la persona versada en la materia es un hecho claro que un hibridoma codifica uno y solo un anticuerpo, el cual tiene una especificidad particular, así como también es un hecho aceptado que la probabilidad de que otro hibridoma produzca exactamente el mismo anticuerpo, con exactamente la misma afinidad y especificidad, es muy baja, especialmente dados los mecanismos que existen en ratones de generación de diversidad de anticuerpos.

En vista de todo lo anterior, me permito reiterar que la caracterización proporcionada del anticuerpo reclamado por el hibridoma que lo produce es suficiente para que la persona versada en la materia reconozca que es un anticuerpo específico para un epítotope extracelular de STEAP1 y que el alcance de la invención se limita a aquel anticuerpo que posea exactamente la misma afinidad y la misma especificidad que el producido por el hibridoma con número de depósito ATCC PTA-5803.

Así mismo, me permito enfatizar que las enseñanzas de D1 no conducen de manera inequívoca a este anticuerpo particular y por lo tanto es indiscutible el nivel inventivo que conlleva la solicitud denegada.

2.2. Resulta un hecho sorprendente que el anticuerpo de la presente solicitud posea una actividad superior frente a STEAP1.

Sumado a lo discutido anteriormente, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que el anticuerpo de la presente invención no es solamente una alternativa a los ya existentes dentro del estado del arte, sino que el solicitante ha

demostrado que este posee propiedades que de ninguna manera eran predecibles a partir de lo conocido en el momento de desarrollar la invención.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que la mayor afinidad a STEAP-1 del anticuerpo X120.545.1.1 de la invención (MAb 120) fue comprobada por el solicitante, tal como se expuso en mi ya referenciado memorial de Julio 26 de 2012, por ejemplo cuando se comparó dicho anticuerpo con otro obtenido de un hibridoma diferente (aquí denominado MAb 179), encontrándose que el anticuerpo MAb 120 se unió al menos a diez veces más sitios de STEAP-1 **en la superficie de las células**, tanto en células de expresión endógena como en células transfectadas, tal como se observa en el siguiente análisis de Scatchard ($\alpha 179$ y $\alpha 120$ se refieren a MAb 120 y MAb 179 respectivamente):

Scatchard analysis of murine MAb binding to STEAP-1

	<u>$\alpha 179$</u>	<u>$\alpha 120$</u>
PC3-PS5.4	~23.4 nM ~5,920	17.5 nM 187,256
293-LB50	4.7 nM 25,368	4.7 nM 301,100
LNCaP-BR	3.3 nM 2,626	1.5 nM 37,207

Radioligand Cell Binding (Scatchard) Assay for Determining Kd and # of Binding Sites
Anti-Steap1 antibody was iodinated using the Lactoperoxidase method. The radiolabeled antibody was purified from free 125I-NA by gel filtration using a NAP-5 column; the purified anti-Steap1 antibody had a specific activity of ~10 μ Ci/ μ g. 50 μ L competition mixtures containing a fixed concentration of iodinated antibody (~200pM or ~150,000 cpm) and decreasing concentrations of the unlabeled antibody (starting at 500nM and serially diluted for 10 concentrations) were placed into 96-well plate. Competition mixtures were assayed in triplicate. Cells were detached from plates with nonenzymatic dissociation solution, washed with binding buffer (media with 2% FBS, 2 mM azide and 50 mM HEPES, pH 7.2) and placed into the 96-well plate containing the competition mixtures at approximately 200,000 cells in 0.2 mL of binding buffer. The competition reactions were incubated for 1 hour at room temperature, then transferred to a Millipore Multiscreen filter plate and washed 3X with binding buffer to separate the free from bound iodinated antibody. The filters were counted on a Wallac Wizard 1470 gamma counter (PerkinElmer Life and Analytical Sciences Inc. Wellesley, MA). The binding data was evaluated using NewLigand software (Genentech), which uses the fitting algorithm of Munson and Robard (1) to determine the binding affinity of the antibody and the concentration of binding sites.

1. Munson, P. J. and D. Rodbard (1980). "Ligand: a versatile computerized approach for characterization of ligand-binding systems." *Anal Biochem* 107: 220-39.

Vale la pena resaltar que aún cuando parece que MAb 179 y MAb 120 tiene afinidades de unión similares para STEAP-1, MAb 120 se une a un orden de magnitud más de sitios de STEAP-1 que MAb 179.

De otra parte, esta comparación no es posible realizarla con el anticuerpo X.92.1.30.1.1 (MAb 92) porque este simplemente no se une lo suficiente a STEAP-1 para poder llevar a cabo el análisis.

Estos hechos demuestran **que de manera sorprendente el anticuerpo que es reclamado por la presente solicitud posee propiedades de unión**

mejoradas con respecto a otros anticuerpos anti STEAP-1 lo cual de ninguna manera podría ser evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del arte previo.

En este punto considero pertinente resaltar que estos ensayos comparativos se han hecho con anticuerpos que poseen las mismas características de aquel que es objeto de la presente solicitud, es decir son anticuerpos monoclonales obtenidos a partir de hibridomas diferentes, los cuales tienen afinidad por un dominio extracelular de STEAP1, anticuerpos que de ninguna manera han sido revelados en el arte previo.

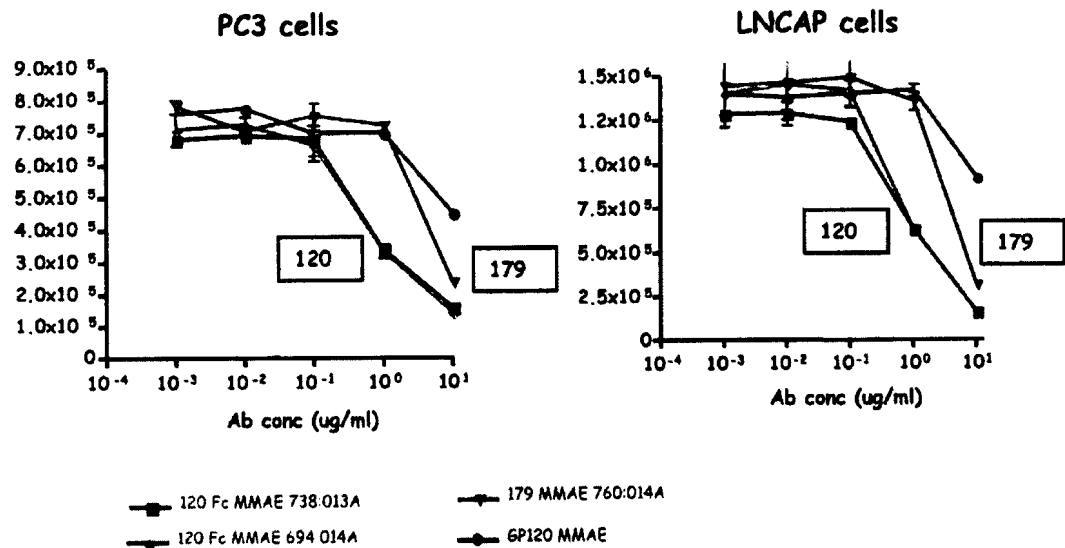
Consecuentemente, esta comparación es una prueba clara y contundente de que el anticuerpo de la presente invención no es una simple alternativa a lo ya existente, sino que exhibe propiedades inesperadamente mejoradas en la afinidad a STEAP-1 en la superficie de las células.

Así mismo, considero pertinente resaltar que estos resultados comprueban además que aún con el conocimiento brindado por el estado del arte la persona versada en la materia no habría llegado de forma inequívoca al anticuerpo reclamado por la solicitud denegada, toda vez que habría podido por ejemplo desarrollar anticuerpos provenientes de hibridomas como los empleados para este ensayo comparativo, y más aún no podría tener certeza de las propiedades finales de afinidad del anticuerpo, tal como lo comprueban los mencionados resultados obtenidos por el solicitante que muestran distintas afinidades para los tres anticuerpos evaluados.

Adicional a lo anterior, el solicitante ha también comprobado que el anticuerpo MAb 120 es apropiado para ser empleado como una plataforma para una terapia de conjugado de anticuerpo-medicamento. En conexión con este hecho considero pertinente señalar que no todos los anticuerpos son adecuados para este tipo de terapia, debido a que el anticuerpo debe poder ser fácilmente internalizado y ser capaz de circular por los compartimientos intracelulares indicados.

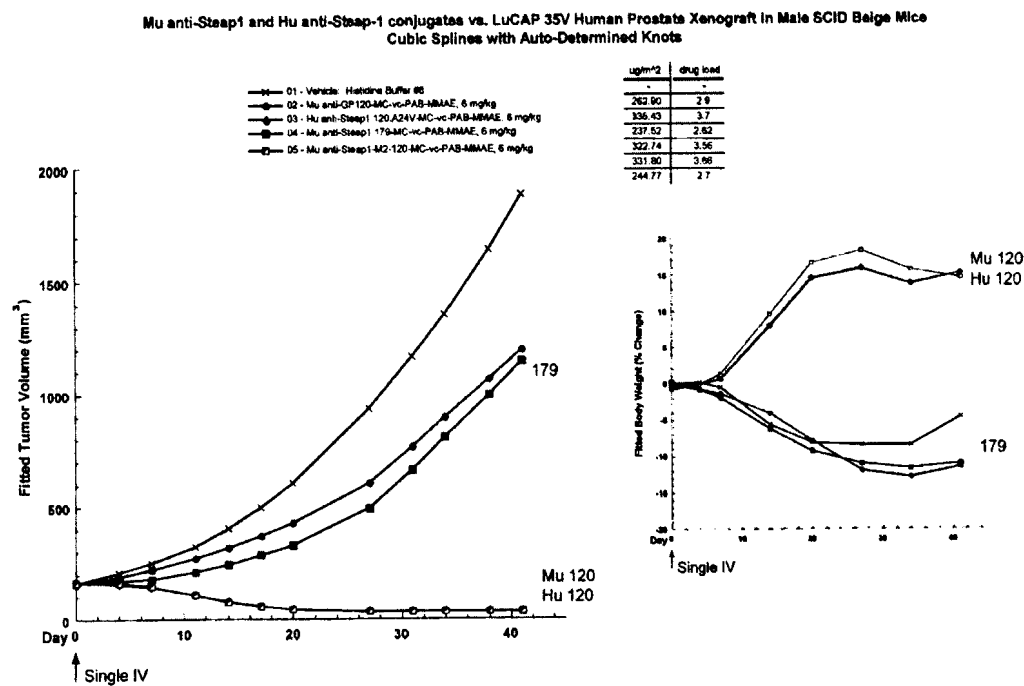
En este sentido, la Figura 24 de la solicitud en estudio muestra que el anticuerpo MAb 120 es adecuado para la terapia de conjugado anticuerpo-medicamento, toda vez que al estar el MAb 120 conjugado con la toxina Saporin, se encuentra una alta actividad en la destrucción de las células. En contraste con lo anterior, el anticuerpo MAb 92 no tiene ninguna actividad de destrucción celular.

De manera similar, el solicitante ha comparado este comportamiento con MAb 179, encontrando nuevamente que de manera sorprendente el anticuerpo MAb 120 en un conjugado con una toxina (MMAE) tiene propiedades superiores en la destrucción de células a las demostradas por MAb 179 conjugado con MMAE:



Así, del ensayo se encontró que se requieren dosis mucho menores (y por lo tanto más seguras) del conjugado MAb 120-MMAE que de MAb 179-MMAE para obtener la destrucción de las células tanto que expresan de manera endógena STEAP-1 como son LNCAP, como de células transfectadas como PC3.

Sumado a lo anterior, el solicitante ha encontrado que la administración de conjugados MAb 120-MMAE de anticuerpo murino o humanizado es altamente efectiva en la reducción de tumores en un modelo murino *in vivo* y que el peso corporal del ratón tratado de esta manera se incrementa dramáticamente después del tratamiento. En contraste, el conjugado MAb 179-MMAE murino no produce un efecto significativo en el tamaño del tumor o en el peso corporal del ratón:



Ahora bien, la Figura 31 de la solicitud en estudio demuestra que el anticuerpo MAb 120 es también un efectivo inhibidor de la comunicación intracelular, al mostrar que si se incuban células PC3 que expresan STEAP-1 junto con MAb 120, la comunicación célula-célula se inhibe de una manera dosis-dependiente. Por ejemplo, una dosis de 10µg/ml de MAb 120 resulta en un 37% de comunicación, mientras que una dosis de 20µg/ml de MAb 120 resulta en sólo 14% de comunicación.

Contrario a lo anterior, el MAb 92 presenta una muy baja inhibición de la comunicación, medido en condiciones similares a las realizadas para la mencionada Figura 31 de la presente solicitud:

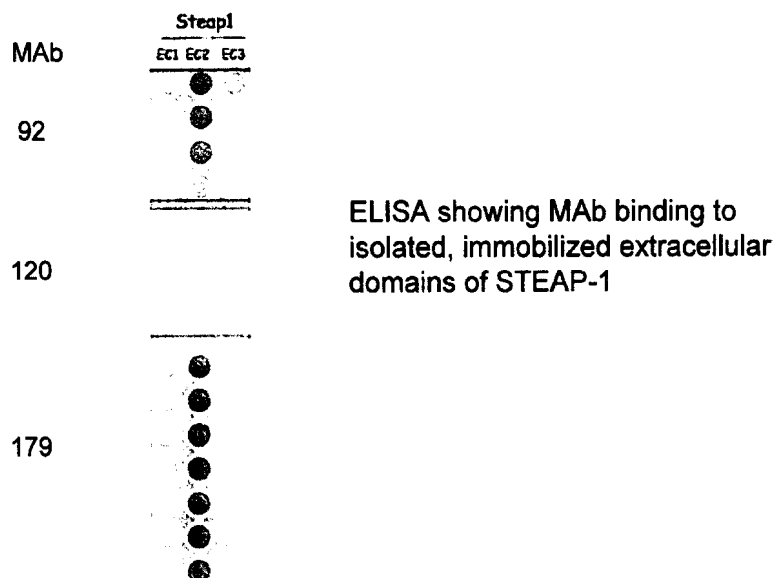
STEAP-1-mediated intercellular communication is inhibited by STEAP-1 mAbs				
Donor cells	Acceptor cells	Treatment (µg/mL)	% Dye transfer	% Inhibition
PC3-STEAP-1	PC3-STEAP-1	Control IgG2a (20)	81	0
		Control IgG2a (50)	77	0
PC3-STEAP-1	PC3-STEAP-1	mAb 92.30 (20)	40	51
		mAb 92.30 (50)	24	69
PC3-STEAP-1	PC3-STEAP-1	mAb 120.545 (20)	20	75
		mAb 120.545 (50)	1	99

Intercellular communication assay. Intercellular communication was measured using a fluorescent dye transfer assay adapted from previously published studies (1, 2). Briefly, acceptor cells were preloaded with the dye dextran-Texas red (10,000 molecular weight; Invitrogen/Molecular Probes) overnight at 37°C. Donor cells were preloaded with 5 µg/mL of the green dye calcein AM (Invitrogen/Molecular Probes) for 1 h at 37°C. Donor cells were layered over acceptor cells at a ratio of 1:3. Cells were incubated at 37°C for 6 to 7 h. Percentage transfer was calculated as the fraction of cells that accepted the green dye (yellow/orange cells) in the total population of acceptor cells (yellow/orange and red cells). Transfer was measured by counting the number of cells in five different fields using fluorescence microscopy (x 40).

1. Ko K, Arora P, Lee W, et al. Biochemical and functional characterization of intercellular adhesion and gap junctions in fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:C147-57.

2. Goldberg GS, Bechberger JF, Naus CC. A pre-loading method of evaluating gap junctional communication by fluorescent dye transfer. *Biotechniques* 1995;8:490-7.

De otra parte, el solicitante ha encontrado que el anticuerpo MAb 120 se une a un epítipo conformacional de STEAP-1, en contraste con los anticuerpos MAb 92 y MAb 170 que se unen a epítipos lineales. Estos resultados fueron obtenidos de probar por ELISA la unión de los anticuerpos a cada uno de los tres dominios extracelulares aislados de STEAP-1, encontrando que MAb 92 y MAb 179 se unen fuertemente al segundo dominio extracelular aislado de STEAP-1, mientras que MAb 120 se une muy débilmente a los tres dominios de manera aislada:



Tomando en consideración la alta unión determinada para el anticuerpo MAb 120 frente a STEAP-1 nativo, estos resultados permiten deducir que la unión de MAb 120 se hace a un epítipo conformacional que se encuentra únicamente en la proteína completamente enrollada en forma nativa.

Esto implica que el anticuerpo MAb 120 puede ser administrado en dosis menores, y por lo tanto más seguras comparado con otros anticuerpos, haciendo de este un buen candidato terapéutico. Así mismo los resultados de mayor fluorescencia brindan a MAb 120 una alta utilidad diagnóstica dado que reconoce de manera sensible a STEAP-1, permitiendo determinar si un tumor expresa STEAP-1 y en qué grado.

Considerando que, como se expuso anteriormente, MAb 120 y MAb 179 tienen afinidades de unión a STEAP-1 similares pero MAb 120 muestra una unión mucho más fuerte al antígeno, es posible suponer que MAb 120 se une a formas multiméricas de STEAP-1, lo que también explicaría su eficiente internalización para liberar grandes cantidades de agente citotóxico en los conjugados.

A la luz de todo lo expuesto anteriormente, y tomando en consideración que todos los ensayos comparativos aquí discutidos se han realizado con respecto a anticuerpos que son muy similares a aquel que es objeto de la solicitud denegada, estos se constituyen en una prueba fehaciente de la actividad sorprendente que exhibe el anticuerpo de la invención, actividad que de ninguna manera puede ser prevista a partir de las enseñanzas del arte previo, y por lo tanto es innegable el nivel inventivo que conlleva la solicitud denegada.

3. REQUISITOS EXIGIDOS POR EL ARTÍCULO 18. LA EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO DE UNA SOLICITUD DE PATENTE.

Dentro del contexto de los argumentos discutidos anteriormente, me permito señalar que el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 exige de forma

manifiesta que la invención no debe resultar obvia ni se debe poder derivar de forma evidente de lo existente en el arte previo, y por lo tanto es en este sentido que el examinador debe encaminar su análisis para sopesar si una solicitud es o no merecedora del beneficio de patente.

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente⁴:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Con respecto a este señalamiento me permito resaltar que resulta claro que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de nivel inventivo de una solicitud de patente, es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Consecuentemente, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas del arte previo no "salta a la vista de manera clara y directa" un anticuerpo monoclonal específicamente producido por un hibridoma con ATCC PTA-5803, y mucho menos a partir de las enseñanzas de dicho estado del arte se tiene "certeza clara y manifiesta" de que dicho anticuerpo particular tendría una afinidad y especificidad mejorada frente a STEAP1, uniéndose a un epítoto conformacional y siendo adecuado para ser empleado en un conjugado antígeno-medicamento, es

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

evidente que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **51954** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, dichos argumentos establecieron que la solicitud denegada no podría ser obtenida de manera evidente a partir de las enseñanzas de D1 máxime cuando dicho documento no ejemplifica un anticuerpo monoclonal que se una específicamente a un dominio extracelular de STEAP-1.

De igual forma, se demostró que resulta un hecho sorprendente que dicho anticuerpo de la invención posea una afinidad superior frente a un epítope conformacional de STEAP-1, dado que nada dentro del estado del arte permite predecir este comportamiento.

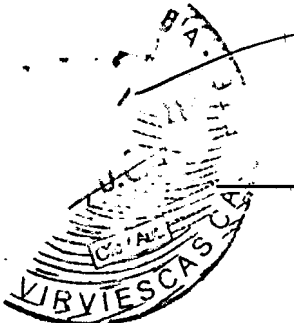
Como consecuencia de lo anterior, dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene los Artículos 14 y 18 de dicha Decisión.

III. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución Número **51954** impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con mi memorial de 11 de Abril de 2007.



JOSE LLOREDAS CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

V. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6°, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDAS RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con: CC 39 690 713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 21 FEB 2012


ALICIA LLOREDAS RICAURTE
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Jeimy Morán
Morales
C.C. 1.015
V.B.