



No. 13-044004- -00009-0000

Clarke, Mode

COLOMBIA

Fecha: 2015-04-22 15:03:39 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

P-3682

mf

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 13-044.004

Solicitud de patente a nombre de **BOARD OR REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta, cuya notificación fue presentada el 26 de septiembre de 2013 de la Sociedad **BOARD OR REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM**, domiciliada en los Estados Unidos de América, solicitante de la patente en referencia, en respuesta al oficio No. 411 notificado por fijación en lista el 27 de enero de 2015, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo pliego reivindicatorio, el cual consta de 9 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2, 4, 8, 9 y 12.
- Se modificó la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 6), para ahora incluir la secuencia de nucleótidos que codifican la región variable de la cadena ligera de los anticuerpos de la invención.
- Se adicionó la nueva reivindicación 7, la cual divulga la secuencia de

1113

nucleótidos que codifican la región variable de la cadena pesada de los anticuerpos de la invención.

- Se modificó la antigua reivindicación 11 (nueva reivindicación 8), la cual se refiere ahora a un número delimitado de líneas celulares que contienen el ácido nucléico de la invención.

2. Excepción a la Patentabilidad

2.1 El Señor Examinador ha establecido que la reivindicación 11 no es materia patentable, debido a que la célula huésped no está definida en términos de una línea celular. Con respecto a lo anterior, el solicitante desea aclarar que la nueva reivindicación 8 hace referencia a una línea celular seleccionada entre las líneas de células CHO, de mieloma NS0, COS y SP2. Se pueden encontrar soporte para esta adición en la página 89 de la presente solicitud. Al definir la célula huésped mediante una línea celular, se cumplen los requerimientos del Examinador y se solicita a Su Despacho dar por superada la objeción relativa a la excepción de patentabilidad.

3. Claridad

El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

3.1 Su Despacho objeta la falta de concisión y claridad de la antigua reivindicación 9, ya que se refiere a porciones de un anticuerpo que no tiene sustento. Con respecto a lo anterior, se señala que dicha reivindicación ha sido eliminada del pliego reivindicatorio, por lo que se debe dar por superada dicha objeción.

3.2 El Señor Examinador ha mencionado en el Oficio No. 411, que un ácido nucléico no debe reclamarse a partir del polipéptido que codifica, sino que debe

ser caracterizado mediante su secuencia de nucleótidos. Como se ha mencionado con anterioridad, dicha reivindicación ha sido modificada de acuerdo con los requerimientos de Su Despacho, y ahora incluye la secuencia de nucleótidos que componen dicho ácido nucléico. El ácido nucléico aislado que codifica la región variable de la cadena ligera de los anticuerpos reivindicados tiene una secuencia establecida por la SEQ ID No. 12, mientras que el ácido nucléico aislado que codifica la región variable de la cadena pesada de los anticuerpos reivindicados tiene una secuencia establecida por la SEQ ID No. 6. Esta modificación encuentra soporte en el segundo párrafo de la página 8 del capítulo descriptivo de la solicitud.

3.3 El Examinador consideró que la antigua reivindicación 12 corresponde a un resultado a alcanzar, al no indicar las condiciones específicas del cultivo, ni las características del medio que permitieran a la célula producir la proteína de interés, ni las particularidades de los métodos mediante los cuales se recupera el anticuerpo. Con respecto a lo anterior, el solicitante desea aclarar que dicha reivindicación de método ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio y que consecuentemente, la objeción hacia la misma debe darse por superada.

Por consiguiente, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 9 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486, al quedar subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo que el nuevo pliego reivindicatorio proporciona claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Señor Examinador en su concepto técnico.

3. Falta de Unidad de Invención

3.1 Presentación de una solicitud divisional

En virtud del Artículo 36 de la Decisión 486 mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional, junto con un pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones. Esto se hace con el fin de cumplir con el requerimiento del Señor Examinador, quien ha identificado dos grupos

inventivos, cada uno correspondiente a un anticuerpo con diferente estructura. De esta manera, la solicitud parental incluye ahora el anticuerpo cuyos 3 CDRs de cadena pesada se encuentran descritos mediante las SEQ ID NO: 1, 2 y 3; y cuyos 3 CDRs de cadena ligera se encuentran descritos mediante las SEQ ID NO: 7, 8 y 9. Además, la solicitud parental incluye los anticuerpos cuya región variable de cadena pesada se encuentra caracterizada por las SEQ ID NO: 4 y 5; y cuya región variable de cadena ligera se encuentra caracterizada por las SEQ ID NO: 10 y 11. Además la solicitud parental incluye las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera caracterizadas por las SEQ ID NO: 6 y 12, respectivamente.

Por otra parte, la solicitud divisional que se presenta junto con este memorial incluye el anticuerpo cuyos 3 CDRs de cadena pesada se encuentran descritos mediante las SEQ ID NO: 13, 14 y 15; y cuyos 3 CDRs de cadena ligera se encuentran descritos mediante las SEQ ID NO: 19, 20 y 21. Además, la solicitud divisional se refiere a los anticuerpos cuya región variable de cadena pesada se encuentra caracterizada por las SEQ ID NO: 16 y 17; y cuya región variable de cadena ligera se encuentra caracterizada por las SEQ ID NO: 22 y 23. Además la solicitud divisional incluye las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera descritas por las SEQ ID NO: 18 y 24, respectivamente. Toda la materia incluida en la solicitud divisional se encuentra debidamente soportada en el capítulo descriptivo.

Teniendo en cuenta que se cumplen con los requerimientos exigidos por el artículo mencionado, se solicita atentamente dar trámite a esta solicitud divisional y dar por superada la objeción hacia la unidad de invención de la presente solicitud parental. Como se ha explicado previamente, no existe superposición de materia entre las dos solicitudes, ni se ha ampliado el alcance de las reivindicaciones inicialmente presentadas.

4. Falta de Nivel inventivo

De acuerdo a lo establecido por el artículo 18 de la Comunidad Andina, se

tiene que:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

De acuerdo a lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes, han sido afectadas por falta de nivel inventivo, en vista de las enseñanzas del documento D2: WO 2007062245. Adicionalmente, el Señor Examinador ha establecido que la materia contenida en la antigua reivindicación 2 carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D3: US 20090214560. Ante dicha afirmación, mi representada presenta ciertos contraargumentos, los cuales desvirtuarán dicha afirmación.

En primera instancia, la sociedad solicitante desea manifestar que el Señor Examinador ha cometido un error al enumerar los documentos del arte previo. En la tabla de la sección 7 del Oficio No. 411, menciona que el documento D2 es correspondiente a WO 2007062245. Sin embargo, cuando posteriormente se refiere al documento D3, menciona que este "también es conocido como US8283450", el cual corresponde a una patente concedida de WO2007062245. De la misma manera, el Señor Examinador menciona en la tabla de la sección 7 del Oficio de referencia que el documento D3 es US20090214560, pero en el examen de nivel inventivo, cuando se refiere al documento D2, procede a listar las secuencias de US7960515, la cual corresponde a una patente concedida de US20090214560. Por consiguiente, se entiende que se debe intercambiar la numeración de la tabla de la sección 7 del Oficio No. 411 (D2: US 20090214560,

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

D3: WO 2007062245).

Con respecto a la secuencia SEQ ID NO: 8 del documento US20090214560, que codifica la cadena ligera del anticuerpo 11D4, la cual comparte el 68% de identidad con la cadena ligera del anticuerpo incluido en la solicitud parental (anticuerpo 106-222), se debe tener en cuenta que la única información relacionada con la actividad funcional de 11D4 que divulga dicho documento, muestra que 11D4 induce altos niveles de producción de IL-2 por medio de células T estimuladas con anti-CD3 (Ver FIG. 4) y en células T expuestas a antígeno por primera vez (FIG. 3). Sin embargo, este documento no enseña ni sugiere el efecto del anticuerpo 11D4 en la proliferación de células T, ni algún efecto en iTregs o nTregs (los cuales no producen IL-2). Para esto, se puede acudir a la presente solicitud (como se publicó en WO2012028328) para demostrar que la persona versada en la materia no tendría expectativa alguna de que cualquier anticuerpo que agoniza OX40R tendría la función de los anticuerpos que se reivindican actualmente.

Primero, se analizan las FIG.13B y FIG.15B, que muestran que los anticuerpos reivindicados inhiben la generación de células Tr1 (es decir, iTreg), pero que esta no es una función común de todos los anticuerpos OX40. La FIG.14 muestra que la habilidad de inhibir la generación de células iTreg es independiente de un efecto general de la proliferación de células T, ya que los anticuerpos que inhiben la generación de iTreg, en realidad aumentan la proliferación de células T (por ejemplo, 106-222). Más aún, la FIG.16B muestra que anticuerpos selectos que agonizan OX40R, inhiben la producción de IL-10 de células nTreg estimuladas con anti-CD3, y la FIG.17B muestra que anticuerpos selectos que agonizan OX40R inhiben la función supresora de las células nTreg. Sin embargo, la FIG.18 muestra que las propiedades de inhibir las células iTreg y de suprimir la función de las células nTreg no son propiedades universales de los anticuerpos que agonizan OX40R. Por consiguiente, sin probar el efecto de cualquier anticuerpo que agoniza OX40R en la generación de iTreg y en las funciones de nTreg, la persona con conocimientos medios en la materia no tendría expectativa alguna de que cualquier anticuerpo funcionaría de manera similar a los anticuerpos que se reivindican actualmente.

6

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

7

Con respecto a la secuencia SEQ ID NO: 7 del documento WO2007062245, que codifica la cadena pesada del anticuerpo 112F32, la cual comparte 73% de identidad con la cadena pesada del anticuerpo 119-122 que ahora hace parte de la solicitud divisional que se presenta junto con este memorial, se debe tener en cuenta que hay diferencias significativas en las funciones de estos dos anticuerpos. En primera instancia, al anticuerpo 112F32 reduce la proliferación de PBMC (es decir, células T y por consiguiente perjudica la señalización de OX40), lo que demuestra que dicho anticuerpo es de hecho un antagonista de OX40R y por consiguiente tiene la función opuesta al anticuerpo 119-122 de la solicitud divisional. En la columna 66 líneas 17-20, columna 62 líneas 23-29, columna 7 líneas 24-26 y en la FIG.6C del documento citado, se enseña que el anticuerpo 112F32 reduce la proliferación de células T. Esto se encuentra en contraste directo con el anticuerpo 119-122, para el cual se ha demostrado que aumenta la proliferación de células T (ver FIG.14 y tercer párrafo de la página 13 de la presente solicitud).

Adicionalmente a lo anterior, y con respecto a los anticuerpos que se incluyen tanto en la solicitud parental (106-222) como aquellos incluidos en la solicitud divisional (119-122), el solicitante desea aclarar que las similitudes en la totalidad de las cadenas ligera y pesada es totalmente irrelevante, ya que dichas cadenas del mismo organismo siempre son extremadamente similares. Lo que resulta relevante son las secuencias de las seis regiones CDR. El Examinador asegura que las secuencias de los CDRs pueden ser modificadas aleatoriamente para cambiar la especificidad del anticuerpo. Esta afirmación es en su totalidad errónea, ya que no hay manera alguna de que una persona versada en la materia pueda cambiar a propósito la secuencia de un CDR para alterar la especificidad del anticuerpo - es el epítome de la imprevisibilidad cuando se empieza a jugar con las secuencias de CDR.

Como se mencionó anteriormente, la característica más importante de un anticuerpo corresponde a las secuencias de sus 6 CDRs. Por este motivo, el solicitante ha realizado una comparación de los 6 CDRs de los anticuerpos actualmente reivindicados y aquellos del arte previo, obteniendo los siguientes resultados:

7

X

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

8

Anticuerpo 11D4 – CDRs Cadena pesada (de US 20090214560) versus

Anticuerpo 106-222 (solicitud parental) CDRs Cadena pesada:

CDR1 60% (11D4: SYSMN; 106-222: DYSMH)

CDR2 31% (11D4: YISSSSSTIDYADSVK; 106-222:

WINTETGEPTYADDFK)

CDR3 25% (11D4: ESGWYLFYD; 106-222: PYYDYVSYAMDY)

Anticuerpo 11D4 – CDRs Cadena ligera (de US 20090214560) versus Anticuerpo

106-222 (solicitud parental) CDRs Cadena ligera:

CDR1 45% (11D4: RASQGISSWLA; 106-222: KASQDVSTAVA)

CDR2 43% (11D4: AASSLQS; 106-222: SASLYT)

CDR3 56% (11D4: QQYNSYPPT; 106-222: QQHYPRT)

Anticuerpo 112F32– CDRs Cadena pesada (de WO 2007062245) versus

Anticuerpo 119-122 (solicitud divisional) CDRs Cadena pesada:

CDR1 40% (112F32: SYSMN; 119-122: SHDMS)

CDR2 31% (112F32: YISSSSSTIYYADSVK; 119-122:

AINSDGGSTIYPDTME)

CDR3 25% (112F32: GVIHNGWSFFDY; 119-122: HYDDYYAWFAY)

Anticuerpo 112F32– CDRs Cadena ligera (de WO 2007062245) versus

Anticuerpo 119-122 (solicitud divisional) CDRs Cadena ligera:

CDR1 0% (112F32: QDISSW; 119-122: RASKSVSTSGYSYM)

CDR2 0% (112F32: IYAA; 119-122: LASNLES)

CDR3 30% (112F32: YCQQYNSYPLT; 119-122: QHSRELPLT)

Como se puede ver, la gran mayoría de los CDRs tienen un porcentaje de homología menor al 50%, e incluso hay algunos que no tienen identidad alguna.

De acuerdo la información reportada anteriormente, se ha demostrado que los anticuerpos, que se reivindican tanto en la solicitud parental como en la solicitud divisional, no se ven anticipados por el arte previo. En los documentos citados no hay sugerencia que lleve a la persona versada en la materia a deducir que los anticuerpos reivindicados actualmente tendrían el efecto de aumentar la proliferación de células T. Además, como ya se mencionó, los CDRs de las cadenas ligera y pesada de los anticuerpos incluidos tanto en la solicitud parental como en la divisional, presentan diferencias estructurales significativas. Por este motivo, la persona medianamente versada en la materia, nunca habría podido llegar a las secuencias reivindicadas actualmente a partir de las secuencias de los CDRs de los documentos D2 o D3. En consecuencia, al haberse demostrado que los anticuerpos reivindicados presentan un efecto técnico sorprendente y que además las secuencias de sus CDRs no resultan obvias en vista del arte previo, amablemente se solicita a Su Despacho reconocer el nivel inventivo de la presente solicitud parental y de la solicitud divisional que se presenta junto con este memorial.

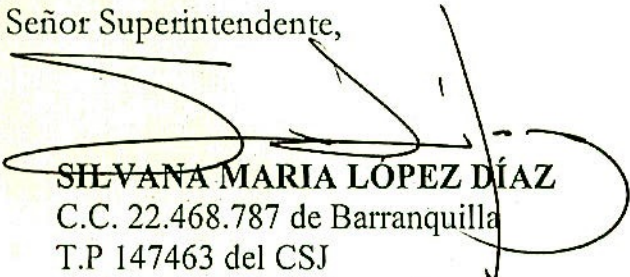
Por lo anteriormente expuesto y fundado, solicitamos se tenga por acreditado el requisito de nivel inventivo y en consecuencia otorgar el derecho de patente a nuestra solicitud.

5. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el Señor Examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

11

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones

11

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado el cual enlaza OX40, caracterizado porque comprende: (a) una región variable de cadena pesada CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 1; (b) una región variable de cadena pesada CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 2; (c) una región variable de cadena pesada CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO. 3; (d) una región variable de cadena ligera CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO. 7; (e) una región variable de cadena ligera CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO. 8; y (f) una región variable de cadena ligera CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO. 9.

2. Un anticuerpo aislado de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo aislado comprende una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 10 y una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 4.

3. Un anticuerpo aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anticuerpo aislado es un anticuerpo monoclonal.

4. Un anticuerpo aislado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anticuerpo aislado es un anticuerpo humanizado.

5. Un anticuerpo aislado de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 11 y una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 5.

6. Ácido nucléico aislado, caracterizado porque codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 12.

7. Ácido nucléico aislado, caracterizado porque codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 6.

8. Una línea celular, caracterizada porque se selecciona entre células CHO, células de mieloma NS0, células COS y células SP2, que comprende el ácido nucléico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7.