



P-885

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **06.128.318**Solicitud de patente a nombre de **ID BIOMEDICAL CORPORATION OF QUEBEC Y THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ID BIOMEDICAL CORPORATION OF QUEBEC Y THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.**, domiciliada en Boston, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13184 notificado por fijación en lista el 26 de agosto de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2156, nos permitimos 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 de nuevo el pliego reivindicatorio que consta de 6 reivindicaciones donde se especificó dentro de la reivindicación 1 que los proteosomas comprenden una preparación de proteína de la membrana exterior de bacteria Gram-Negativa. El sustento para esta inclusión se encuentra dentro de las páginas 30 y 31 de la memoria descriptiva.

En ese orden de ideas, nos permitimos manifestar que las modificaciones anteriormente mencionadas no amplían el alcance original de la invención y se dan con el ánimo de subsanar las objeciones de unidad de invención, excepciones a la patentabilidad y novedad establecidas por el señor examinador en su concepto técnico No.2156.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana María Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende menos de 10 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad

Teniendo en cuenta la modificación anteriormente expuesta y realizada en la reivindicación 1, nos permitimos decir que la misma ahora permite delimitar las características técnicas esenciales de la invención, de acuerdo con aquello

divulgado en la memoria descriptiva, principalmente entre las páginas 30 y 31 de la descripción como fue originalmente presentada.

3. Nivel Inventivo

Con respecto al argumento del señor examinador relacionado con la carencia de altura inventiva de la invención en estudio en vista de las enseñanzas de WO02072012 (D2) y WO0152878 (D3). Respetuosamente nos permitimos manifestar lo siguiente:

El señor examinador indica que el problema técnico es “cómo obtener una composición, para tratar la esclerosis múltiple, alternativa a la ya divulgada en D3”. Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con la formulación de dicho problema cuando se establece que sea obtener composiciones alternativas a las ya expuestas en D3, toda vez que partiendo de dicho hecho, cualquier composición farmacéutica será forzosamente considerada como obvia.

En ese orden de ideas, amablemente solicitamos al señor examinador reconsiderar la formulación del problema técnico, dado que como está indicado en su informe técnico, el problema es formulado de manera retrospectiva, lo cual no habría sido evidente de manera tan fácil para la persona medianamente versada en la materia que no hubiera tenido atisbo alguno de la solución propuesta en la presente invención.

Aunado a lo anterior, el solicitante desea manifestar que el presente pliego reivindicatorio hace referencia a composiciones que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos neurológicos que se encuentran asociados con el depósito sistémico o localizado de la proteína (como por ejemplo, amiloidosis), agregación de proteína deletérea (plegado erróneo de proteína) y/o autoinmunidad neurodegenerativa (véase por ejemplo, desde la línea 20 de la página 9 hasta la línea 7 de la página 11 de la memoria descriptiva).

En este sentido, el solicitante manifiesta de manera atenta que discrepa con el argumento del señor examinador de que el problema a resolver sea el suministro de un adyuvante alternativo para estimular la respuesta inmune específica contra el acetato de glatiramer (GA), llamado como Cop-1 en D3 para tratar la esclerosis múltiple.

Como ya se ha discutido previamente en detalle, la anterioridad D3 enseña el uso de una composición que comprende GA y adyuvante CFA para inducir una respuesta en células T anti-Cop-1 específica. Por su parte D2, enseña el uso de una composición que comprende proteosomas y un liposacárido *más un antígeno* a fin de aumentar o mejorar una respuesta

inmune *específica* hacia un *antígeno*.

En claro contraste, la presente solicitud muestra que una composición que comprende GA en combinación con un adyuvante de proteosoma/liposacárido induce a una *respuesta inmune no-específica*. En este sentido, se puede observar que únicamente con un acercamiento de tipo retrospectivo o **hindsight** aplicando las enseñanzas de la presente invención a lo reportado en D2 y D3, el señor examinador asegura que la persona medianamente versada en la materia habrían podido ser capaz de alcanzar las composiciones reclamadas en la presente invención con una razonable expectativa de éxito.

En ese orden de ideas, es necesario hacer énfasis sobre el hecho que D3 falla en sugerir o enseñar que una composición basada en proteosoma en combinación con GA sea útil para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, tal como la enfermedad amiloida. Contrario a lo divulgado en la solicitud en estudio, D3 enseña que el propósito de inmunizar a un individuo con Cop-1 en combinación con un adyuvante es el de estimular una respuesta inmune específica y el de activar las células T que son específicas para antígenos d mielina y de tal modo, proporcionar beneficios neuroprotectivos (véase por favor D3, desde la línea 26 de la página 35 hasta la página 36, línea 19).

Así las cosas, el señor examinador podrá notar que D3 describe que el Cop-1 en combinación con un adyuvante, particularmente el Adyuvante Completo de Freund (CFA de sus siglas en inglés), induce una respuesta específica en las células T activada por Cop-1, como así se puede corroborar por ejemplo en la página 18, líneas 10 a 12 y en la página 19 entre las líneas 9 a 15 de D3. Estas células T activadas específicamente por Cop-1 reducen la toxicidad del glutamato de las células del sistema nervioso central (véase por ejemplo, la página 24, entre las líneas 25 a 29). Como se describió en D3, el Cop-1 (el mismo GA) o sus péptidos relacionados reaccionan de manera cruzada funcionalmente con la proteína básica de mielina (MBP), como así se establece por ejemplo en la página 24, entre las líneas 32 a 35.

La anterioridad D3 adicionalmente describe que mientras el Cop-1 solo, en ausencia de un adyuvante, se ha empleado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple a fin de suprimir la reactividad autoinmune hacia los antígenos de mielina (véase por favor la página 35 entre las líneas 15 a 19 de D3), indica que **Cop-1- en combinación con un adyuvante NO es administrado** para el tratamiento de la **esclerosis múltiple** dado que se esperaría que esto **incrementara la respuesta inmune anti-mielina** y no suprimirla (véase por ejemplo la página 35 entre las líneas 26 a 32 de D3).

Aún más, D3 indica que debido al adyuvante, se esperaría que se estimulara una respuesta de Célula T específica hacia Cop-1, que produciría un efecto indeseado de estimulación de la respuesta inmune específica para el tejido que contiene mielina del propio hospedero (véase por favor D3 en la página 35, líneas 15 a 32). Por lo tanto, es claro que D3 se aparta diametralmente de combinar Cop-1 con cualquier adyuvante para el tratamiento de la esclerosis múltiple. De hecho, como se describe en D3, la neuroprotección “está basada en la administración de anti-Cop-1 de células T, lo cual no es la manera de que Cop-1 es usada para tratar la esclerosis múltiple” (véase por favor la página 35 entre las líneas 33 a 36 de D3).

En otras palabras, D3 resume que Cop-1 es empleado de manera que “se active las células T específicamente dirigidas hacia antígenos de mielina para su efecto benéfico en la neuroprotección, que incluye la disminución del proceso neurodegenerativo causado por las enfermedades autoinmunes”, como así se expone en la página 36, entre las líneas 12 a 19 de D3.

Aunado a lo anterior, también es importante señalar que D3 describe que una composición farmacéutica que comprende Cop-1 ó un péptido relacionado con Cop-1 puede comprender adicionalmente un adyuvante (véase página 40, entre las líneas 1 a 17 de D3). Sin embargo, D3 no describe el uso de un adyuvante de proteosoma/liposacárido descrito en D2. La anterioridad D2 tampoco enseña o sugiere que combinar el adyuvante divulgado allí con un péptido que activaría células T específicas del antígeno para neuroprotección o para inducir inmunidad contra un antígeno que sería empleado en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, como así se expone en la página 6, entre las líneas 13 a 23 de D2.

En consecuencia, los documentos citados D2 y D3 cada uno tomado de manera independiente o en combinación, no enseñan ni sugieren la composición como actualmente se encuentra reclamada que comprende (a) acetato de glatiramer y (b) un adyuvante basado en proteosoma que comprende (i) proteosomas que comprenden una preparación de proteína de membrana exterior de bacteria y un liposacárido endógeno ó (ii) proteosomas que comprenden una preparación de proteína de membrana exterior de bacteria Gram-negativa y un liposacárido exógeno de una bacteria Gram-negativa.

En ese orden de ideas, nos permitimos decir que la presente invención describe resultados inesperados para una persona medianamente versada en la materia quien no habría podido predecir de una manera obvia ni evidente sobre la base de las enseñanzas de los dos documentos citados. De hecho, contrario a las enseñanzas de D2 y D3, la presente invención a través de las nuevas reivindicaciones se encuentra dirigida a composiciones que inducen

una *respuesta inmune no específica* que resulta benéfica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, que en ciertas modalidades es una enfermedad amiloide.

Cuando se administran solo proteosomas que comprenden una preparación de proteína de membrana exterior de bacteria Gram-negativa y un liposacárido exógeno o endógeno (llamados aquí proteosomas/liposacáridos) ó se administran junto con acetato de glatiramer ("GA"), se induce una respuesta inmune no específica que conlleva a la reducción en la cantidad de beta amiloide, (véase desde la página 27, línea 5 hasta la página 29, línea 29 de la memoria descriptiva). A manera de antecedente, en un modelo de ratón transgénico de precursor de proteína amiloide (APP de sus siglas en inglés) el cual es un modelo aceptado en el estado del arte para estudiar las enfermedades y trastornos relacionados con amiloide, los cerebros de los animales tienen depósitos de beta-amiloide ("A β "). El solicitante logró demostrar que la administración del CFA con cualquiera de los dos péptidos, glicoproteína oligodendrocita mielina (MOG) y proteínas proteolípida (PLP), en ratones APP daba como resultado una disminución en A β (véase por favor desde la página 49 (ejemplos) hasta la página 78 de la descripción, incluyendo las tablas que allí se indican. Sin embargo, los animales desarrollaron también Encefalomiелitis Alérgica Experimental (EAE), un resultado indeseable (véase página 49, segundo párrafo) y en contraste, no se observó ni EAE ni una reducción en A β en animales que recibieron albúmina de suero bovino (BSA) en CFA como se puede corroborar por ejemplo página 50 segundo párrafo de la memoria descriptiva de la presente invención.

Debido a que la inmunización de los animales en el modelo de APP con péptido de A β induce anticuerpos anti- A β específicos, el solicitante evaluó si la MOG o la PLP han inducido una respuesta inmune anti- A β específica. Como se describe en la presente solicitud, *ocurrió disminución en A β por un mecanismo independiente de anticuerpo* (véase por favor página 49 y 50 de la descripción de la presente invención). Se pensó que ocurriría la reducción en anti- A β en animales que recibieron MOG ó PLP, al menos en parte, debido a la presencia de un número incrementado de microglía activada (véase por favor página 49 y 50 de la descripción). Por lo tanto, la capacidad de GA en CFA para inducir una respuesta en célula T anti-GA específica como se describe en D3 fue irrelevante para incluir Ga en los estudios de modelo APP transgénico. De hecho, GA fue seleccionado por los estudios en el modelo APP transgénico debido a su capacidad de reducir EAE (véase por favor página 51 y 52 de la memoria descriptiva).

Similar a los resultados con MOG y PLP, cuando se administró GA en CFA en ratones transgénicos APP, se observó una disminución en A β , pero los ratones no desarrollaron EARE (véase por favor página 52 y 53 de la

descripción. Basados en esta observación y en el conocimiento de que CFA no podía ser administrado en seres humanos y de ninguna manera en lo expresado en D2 y/o D3 que se relacionan con la inducción de una respuesta inmune específica, se combinó GA con un adyuvante de proteosoma/liposacárido.

En resumen, la presente invención enseña, contrario a lo argumentado por el señor examinador que la administración intranasal de la combinación de GA formulado con adyuvante de proteosoma/liposacárido (llamado IVX-908 allí, véase por ejemplo la página 53 último párrafo redujo los niveles de A β en el hipocampo del cerebro de una manera significativa desde el punto de vista estadístico cuando se comparó con cada uno de los controles, GA solo, y el adyuvante solo (véase por favor la tabla 3). Adicionalmente, los niveles totales de A β también se redujeron mediante la administración nasal bien sea por la administración del GA formulado con el adyuvante de proteosoma/liposacárido o el adyuvante de proteosoma/polisacárido solo (véase páginas 49 a 52, tabla 3 y la figura 2). Sin embargo, el GA solo no redujo de manera eficiente los niveles totales de A β cuando se administró de manera intranasal (véase por favor las páginas 49 a 53 y la tabla 3).

En este sentido, es notable que el adyuvante de CFA en combinación con BSA ó A β 1-40 no tuvieron ningún efecto sobre los niveles de A β (véase por favor la tabla 1) en tanto que el adyuvante de proteosoma/liposacárido solo significativamente redujo el nivel de A β en el cerebro comparado con el control negativo. La administración de GA con el adyuvante de proteosoma/polisacárido tampoco induce una respuesta inmune anti- A β (véase por favor la página 56 segundo párrafo de la descripción).

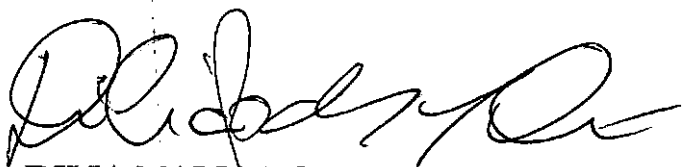
En consecuencia, en ausencia de las enseñanzas de la presente solicitud, una persona medianamente versada en la materia técnica no habría tenido razón o motivación alguna para alterar o combinar las enseñanzas de los documentos D2 y D3 a fin de preparar la composición reclamada que induce una respuesta inmune no específica y que pudiera ser empleada para el tratamiento o profilaxis de un trastorno o enfermedad neurodegenerativa. Por lo cual, la invención a través de la descripción- que como quedó demostrado a lo largo de la discusión anterior- revela de manera clara y suficiente el invento, cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

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 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, pedimos 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,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (a) acetato de glatiramer y (b) un adyuvante basado en proteosoma que comprende (i) proteosomas que comprenden una preparación de proteína de la membrana exterior de bacteria Gram-negativa y un liposacárido endógeno ó (ii) proteosomas que comprenden una preparación de proteína de la membrana exterior de bacteria Gram-negativa y un liposacárido exógeno de bacteria Gram-negativa.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los proteosomas y el liposacárido exógeno son obtenidos a partir de la misma especie de bacteria.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los proteosomas y el liposacárido exógeno son obtenidos a partir de diferente especie de bacteria.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque los proteosomas son a partir de especies de *Neisseria* y el liposacárido exógeno es obtenido de bacterias Gram-negativa seleccionadas de especies de *Alcaligenes*, *Bacteroides*, *Bordetella*, *Brucilla*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Citrobacter*,

Edwardsella, Ehrlichia, Enterobacter, Escherichia, Fransiscella, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Helicobacter, Klbsiella, Legionela, Moraxella, Morganella, Neisseria, Pasteurella, Proteus, Providencia, Plesiomonas, Porphyromonas, Prevotella, Pseudomonas, Rickettsia, Salmonella, Serratia, Shigella, Spirillum, Veillonella, Vibrio y yersinia

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque los proteosomas son a partir de especies de *Neisseria* y el liposacárido exógeno es obtenido de especies de *Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas, Haemophilus, Brucilla, Shigella, Niessleria* y *Plesiomonas*.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque los proteosomas son de *Neisseria meningitidis* y el liposacárido exógeno es obtenido de *shigella flexneri*.