

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-014090-A-00003-0000

Fecha: 2013-07-24 16:26:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 13

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 10-014.090A

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "ANTICUERPOS ANTI CD37
DERIVADOS DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL MURINO"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: COP2009/100001A

RESPUESTA AL OFICIO No. 4509, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 011
DE FECHA 12 DE MARZO DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 21 de junio de 2011.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 4, 6, 8, 11, 17 y 18;
- la nueva Reivindicación 1 reclama un anticuerpo que se une a CD37 humano caracterizado porque contiene una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:36 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:38;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7, 9, 10 y 12 a 16, respectivamente, las cuales se han limitado de acuerdo con el alcance de

la nueva Reivindicación 1.

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

2. a- El Examinador señala que el objeto de la Reivindicación 14 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15, literal (b) de la Decisión 486, ya que corresponde a una célula de mamífero.

b- En primer lugar, me permito señalar que la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 14) reclama:

10. Una célula anfitriona que porta uno o más vectores de acuerdo con la Reivindicación 6.

Es decir, se eliminó la referencia a la naturaleza de la célula anfitriona, pues se eliminó la frase “preferiblemente la célula anfitriona es una célula de mamífero”. Sin embargo, vale la pena resaltar que la materia reclamada en la nueva Reivindicación 7 no corresponde al todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, ni a material biológico existente en la naturaleza o aquel aislado como se estipula en el artículo 15, l literal b, de la Decisión 486. La materia que se reclama en la Reivindicación 7 corresponde a una célula que porta uno o más vectores tal y como se caracterizan en la Reivindicación 6, vectores que contienen moléculas de ADN de acuerdo con las Reivindicaciones 2 a 5, las cuales codifican para el anticuerpo de la Reivindicación 1, los cuales no se encuentran en la naturaleza.

Así, es claro que la célula portadora de la Reivindicación 7 pretende reclamar simplemente una modalidad de la invención, pues no solo tal célula anfitriona no corresponde a materia existente en la naturaleza porque en la naturaleza no se encuentran células anfitrionas que contengan tales vectores, sino que responde al derecho del inventor de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superada la objeción de la Examinadora.

3. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 15 y 18 no son patentables de acuerdo con el artículo 20, literales c) y d) de la Decisión 486, ya que corresponden a procesos esencialmente biológicos y de tratamiento, respectivamente.

Adicionalmente, la Examinadora argumenta que el método de la Reivindicación 18 no es claro porque no se especifican la serie de pasos secuenciales necesarios para suprimir las células B que expresan CD27 de manera *in vitro*, y carece de sustento, pues en el Capítulo Descriptivo sólo se hace referencia a métodos *in vivo*.

b- En primer lugar, es importante señalar que la Reivindicación 18 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Ahora bien, respecto a la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 15), me permito resaltar que tal reivindicación no pretende proteger un método esencialmente biológico, pues, como de hecho lo establece el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la SIC, “los procesos esencialmente biológicos que hacen parte de un ciclo biológico, son aquellos procesos que se llevan a cabo en la naturaleza sin necesidad de intervención humana”¹.

Por el contrario, el proceso aquí reclamado, es decir, transfectar una célula anfitriona con un vector que contiene una molécula de ADN que codifica para el anticuerpo de la invención y producir dicho anticuerpo no ocurre en la naturaleza sin necesidad de intervención humana. Es decir, y contrario a la opinión de la Examinadora, para producir el anticuerpo de la invención a través del método de la Reivindicación 8 es necesaria la intervención humana, pues dicho proceso no ocurre a menos que un inventor efectivamente transfecte la célula hospedera con los vectores de la invención, por lo que la Reivindicación 8 no se encuentra dentro de las excepciones de patentabilidad estipuladas por el artículo 20, literal c), de la Decisión 486, y considero superada la objeción de la Examinadora.

4. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 7 y 10 no son claras pues no proporcionan la estructura de la cadena de ADN reclamada, la cual debe ser caracterizada por su secuencia.

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.4.3. Página 34, tercer párrafo. (http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

A

b- En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las siguientes modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente que la presente invención reclama únicamente el anticuerpo que contiene una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:36 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:38 (denominado como anticuerpo humanizado B2).

A la luz de dicha limitación, las reivindicaciones que se refieren a moléculas de ADN también fueron limitadas, particularmente las nuevas Reivindicaciones 3 y 5.

Sin embargo, y respecto a las nuevas Reivindicaciones 2 y 4 (antiguas Reivindicaciones 7 y 10), me permito resaltar respetuosamente que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

Adicionalmente, es importante señalar que la presente invención se refiere al anticuerpo humanizado B2. Así, las moléculas de ADN, los vectores de expresión, las células hospederas y las composiciones que los contienen hacen parte del concepto inventivo desarrollado, y sólo pueden caracterizarse a través de la referencia al anticuerpo humanizado de la Reivindicación 1. Adicionalmente, la patentabilidad de dichas moléculas de ADN, vectores, células hospederas y composiciones farmacéuticas recae precisamente en la novedad y nivel inventivo del anticuerpo, más no en la identidad de los mismos. De hecho, solicitar la inclusión de tal información solamente limita el derecho del solicitante a reclamar protección sobre el concepto inventivo desarrollado, es decir, cualquier molécula de ADN que codifique para cualquier vector que contenga una molécula de ADN que codifique para las cadenas pesada y ligera del anticuerpo de

la invención, o un vector que contenga tales moléculas de ADN, o cualquier composición que comprenda dicho anticuerpo novedoso e inventivo de la presente invención.

A la luz de lo anterior, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, y considero que las reivindicaciones relacionadas con las moléculas de ADN son perfectamente válidas pues pretender proteger el derecho del inventor a reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y son ampliamente utilizadas en este tipo de solicitudes, por lo que no afectan la claridad ni el alcance de la materia reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, y las modificaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero superadas las anteriores objeciones.

5. a- i) La Examinadora señala que la patente US2005238646 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

La Examinadora presenta la siguiente tabla comparativa:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:	
Características esenciales	D1
Anticuerpo quimérico que se una a CD27	Anticuerpo quimérico que se una a CD27
Cadena pesada variable SEQ ID NO: 2	Con la SEQ ID NO: 13 (Pág. 36)
Cadena ligera variable SEQ ID NO: 4	

La Examinadora argumenta que las características esenciales de la Reivindicación 1 fueron divulgadas en D1, el cual da a conocer un anticuerpo que tiene una SEQ ID NO:13, el cual contienen las cadenas variables ligera y pesada idénticas a las SEQ ID NO:2 y 4 d la presente solicitud.

Adicionalmente, D1 divulga que dichas regiones variables liviana y pesada pueden fusionarse con regiones constantes liviana y pesada, tal como IgG1 y kappa (párrafos [0094], [0021], [0025] y [0065]), así como los ácidos nucleicos que los codifican (párrafo [0094]), vectores que contienen dichos ácidos nucleicos, células hospederas para su expresión (párrafo [0107]), el uso de dichas moléculas para obtener composiciones (párrafo [0147]) y su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con células B (párrafo [0029]).

La Examinadora también argumenta que la humanización de anticuerpos murinos es bien conocida en el estado de la técnica², a través de métodos para producir anticuerpos que consisten

² Boulianne G., et al, "Production of a functional chimeric mouse/human antibody" Nature 19;312 (5995):643-6. 1984.

de regiones variables de ratón específicas para un epítope se unen a segmentos que condifican regiones humanas constante Ig y kappa.

ii) La Examinadora señala que D1 en combinación con la patente WO2007/041635 (D2) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 3.

La Examinadora presenta el siguiente cuadro comparativo:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:		
Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo quimérico que se una a CD27 según reivindicaciones 1 y 2	Anticuerpo quimérico que se una a CD27 con SEQ ID NO 13 (Pág. 36)	Una o más mutaciones en el dominio Fc
Una o más mutaciones en el dominio Fc		

y concluye que la única diferencia entre D1 y la invención de la Reivindicación 3 es la inserción de mutaciones en el dominio Fc, lo cual tiene como efecto modular las funciones efectoras del anticuerpo.

Sin embargo, la utilización de mutaciones en el dominio Fc para aumentar las funciones efectoras de anticuerpos ya está divulgada en el documento D2, que se refiere a una variante de Fc de un polipéptido Fc original, que comprende al menos una primera y una segunda sustitución en las posiciones 234, 235, 236, 239, 267, 268, 293, 295, 324, 327, 328, 330 y 332.

La Examinadora concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia incluiría las mutaciones en el dominio Fc del documento D2 en el anticuerpo divulgado en D1, para así producir el anticuerpo de la Reivindicación 3.

iii) Respecto a las Reivindicaciones 4 a 13, 16 y 17, la Examinadora señala que a la luz de la aclaración que las secuencias 36 y 40 corresponden a la secuencias 2 y 4 fusionadas con IgG1 y kappa qu contienen mutaciones en el dominio Fc en la presente solicitud (página 16, líneas 5 a 9), dichas reivindicaciones no revisten nivel inventivo frente a D1 y D2.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atencion de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, ya que éste ahora reclama específicamente, en su Reivindicación 1, el anticuerpo humanizado denominado B2 que se une específicamente a CD37 humano, el cual se encuentra definida por: i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos denominada SEQ ID NO:36, y ii) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos denominada SEQ ID NO:38.

Respecto a la actividad del anticuerpo de la presente invención, me permito presentar los Anexos 1 y 2 al presente memorial.

El Anexo 1 demuestra que el anticuerpo humanizado B2 aquí reclamado presentó, de manera sorprendente e inesperada, una eficacia ADCC superior (citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo, por sus siglas en inglés), y especialmente mayor potencia en células CLL derivadas de pacientes primarios al compararlos con los anticuerpos alemtuzumab y rituximab comercialmente disponibles. Es decir, el anticuerpo B2 aquí reclamado exhibe una mayor actividad citotóxica y mayor potencia.

Adicionalmente, el Anexo 2 muestra los resultados de diferentes ensayos realizados con el anticuerpo B2 para determinar su actividad pro-apoptótica, que permiten concluir que el anticuerpo B2 exhibe una mayor actividad pro-apoptótica al entrecruzar con IgG, pero no presenta claramente actividad pro-apoptótica reducida en presencia de un anticuerpo entrecruzador de IgG (Ensayos 1, 3 y 5 sin entrecruzamiento, Ensayos 2, 4 y 6 con entrecruzamiento del Anexo 2).

ii) Ahora bien, respecto a D1 me permito señalar que dicho documento divulga proteínas de fusión de inmunoglobulina y dominios de unión diseñados molecularmente y proteínas de unión recombinantes inmunológicamente activas, incluyendo proteínas de fusión de inmunoglobulina y una cadena sencilla Fv.

Es decir, D1 no divulga el anticuerpo humanizado B2 aquí reclamado mediante las secuencias de cadena pesada y ligera de acuerdo con la Reivindicación 1.

Habiendo establecido las diferencias entre la materia divulgada en D1 y la presente invención, vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.³ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁴

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

3

Así, la presente invención es novedosa respecto a D1, pues en dicho documento se divulgan proteínas de fusión y proteínas de unión completamente diferentes al anticuerpo humanizado B2 de la presente invención como se explicó anteriormente, por lo que no puede afectar su novedad.

iii) Respecto al nivel inventivo del anticuerpo de la presente invención, es importante señalar que D2 simplemente divulga variantes de Fc con propiedades de unión a receptor Fc mejoradas, así como los métodos para su producción, polipéptidos Fc que comprenden dichas variantes Fc, y métodos para el uso de dichas variantes Fc con propiedades de unión a receptor Fc mejoradas.

Teniendo en cuenta la materia divulgada en D1, explicada en el punto anterior, se puede concluir que ninguna enseñanza de D1 y/o D2 habría guiado específicamente a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar el anticuerpo humanizado B2 de la presente invención.

Dicha persona medianamente versada en la materia no solo no habría podido producir el anticuerpo humanizado aquí reivindicado motivada por D1 y D2, combinados o tomados de manera independiente, sino que no habría podido prever con alguna expectativa razonable de éxito que el anticuerpo reclamado presentaría una mayor eficacia ADCC y mayor potencia frente a otros anticuerpos comercialmente disponibles. Así, el anticuerpo humanizado anti CD-37 con alta eficiencia ADCC y mayor potencia proporcionado en la presente invención, no se encuentra sugerido en el arte previo citado por la Examinadora.

Así, teniendo en cuenta las modificaciones a las reivindicaciones ya señaladas y que, i) el anticuerpo de la presente invención tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia); ii) la estructura específica del anticuerpo aquí reivindicado no es obvia para una persona medianamente versada en la materia ya que no puede preverse; y, iii) las propiedades ventajosas son consideradas un signo aceptable de nivel inventivo, como la mayor eficacia ADCC y mayor potencia frente a otros anticuerpos comercialmente disponibles del anticuerpo humanizado B2, se puede concluir que la presente solicitud reviste nivel inventivo.

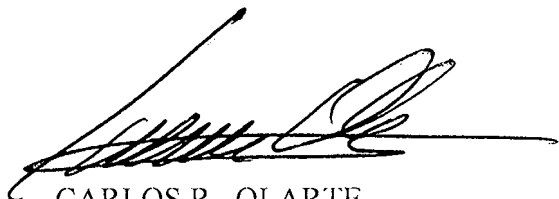
6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Ancxos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Anexo 1: Información adicional de ADCC para el anticuerpo CD37 humanizado B2.
- Anexo 2: Ensayos para determinar la actividad pro-apoptótica del anticuerpo B2.



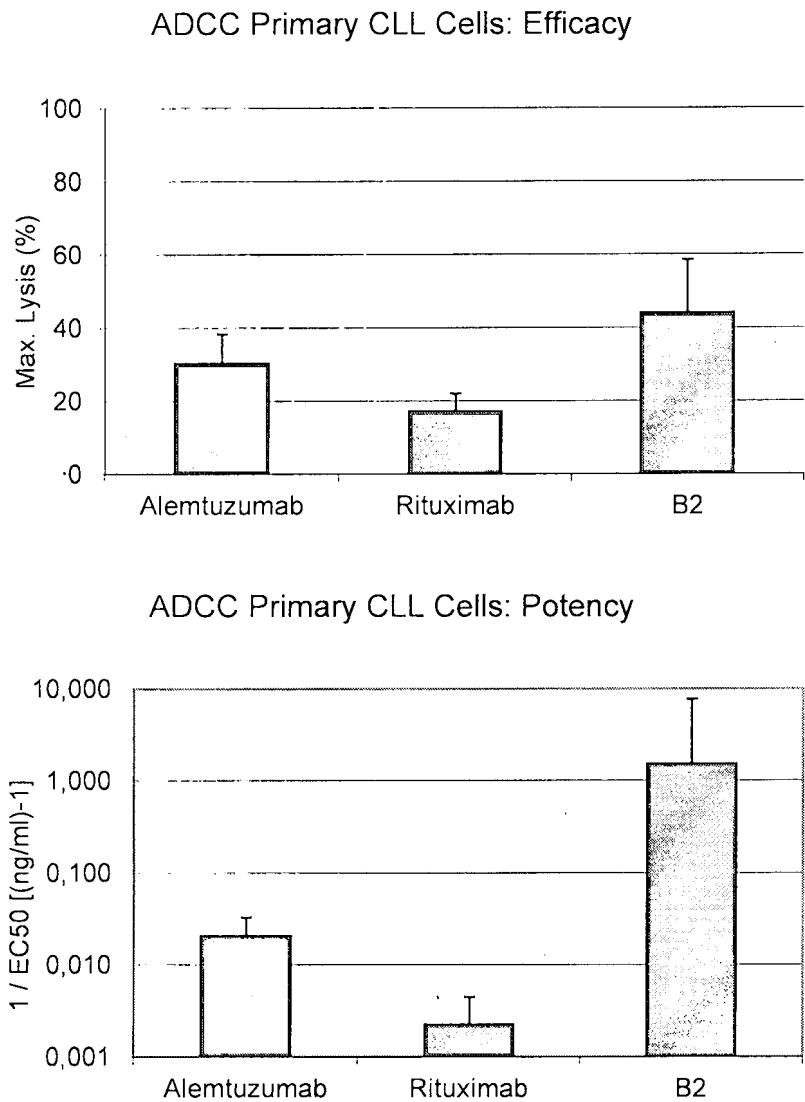
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo que se une a CD37 humano que contiene una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:36 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:38.
2. Una molécula de ADN que comprende una región que codifica para la cadena pesada del anticuerpo de la Reivindicación 1.
3. La molécula de ADN de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la cadena pesada de dicho anticuerpo está codificada por la secuencia mostrada en SEQ ID NO:35.
4. Una molécula de ADN que comprende una región que codifica para la cadena ligera del anticuerpo de la Reivindicación 1.
5. La molécula de ADN de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde la cadena ligera de dicho anticuerpo está codificada por la secuencia mostrada en SEQ ID NO:37.
6. Un vector de expresión que comprende una molécula de ADN de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5.
7. Una célula anfitriona que porta uno o más vectores de acuerdo con la Reivindicación 6.
8. Un método para producir el anticuerpo de la Reivindicación 1, que comprende transfectar la célula anfitriona de mamífero con uno o más vectores de acuerdo con la Reivindicación 6, cultivar la célula anfitriona y recuperar y purificar el anticuerpo.
9. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el anticuerpo anti-CD37 de la Reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Humanized CD37 antibody B2: Additional ADCC data

Figure 1: ADCC activity of Fc-engineered antibody B2 on primary, patient derived CLL cells



Example: ADCC activity of B2 on primary CLL cells

The ability of B2 to mediate antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) is assessed using primary CLL cells from 4 patients as target cells and IL2-stimulated human PBMCs as effector cells. The mean maximal cytolytic activity and potency of B2 in comparison to alemtuzumab and rituximab are shown in Figure 1. B2 displayed a higher cytolytic activity and potency as alemtuzumab and rituximab, demonstrating superior ADCC activity of B2 on primary, patient derived CLL cells.

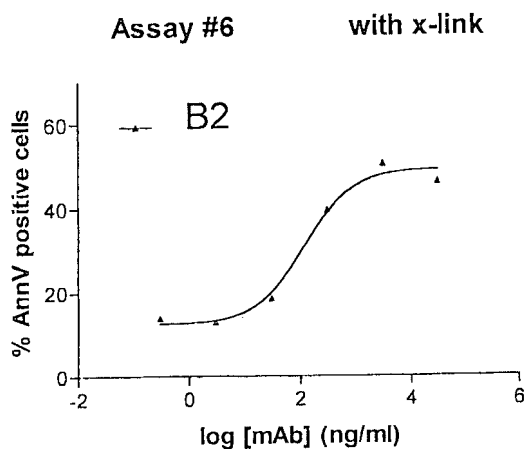
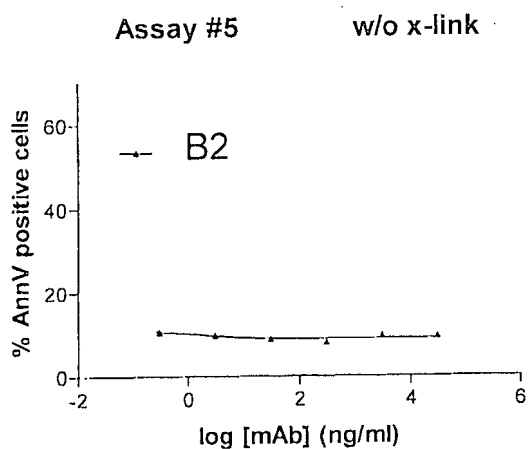
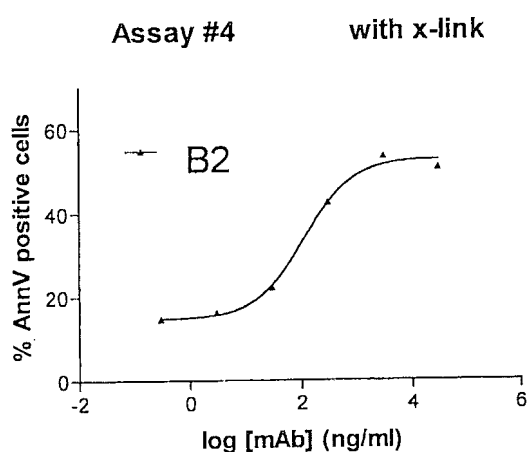
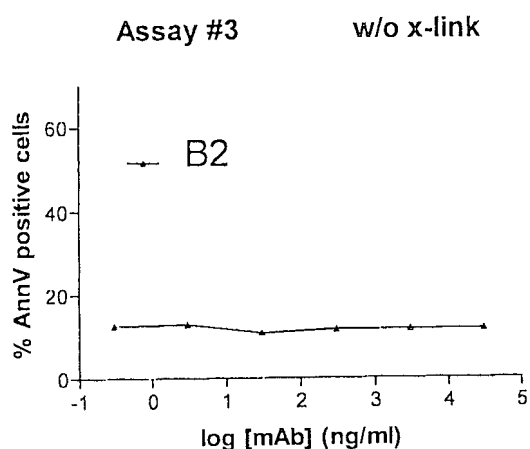
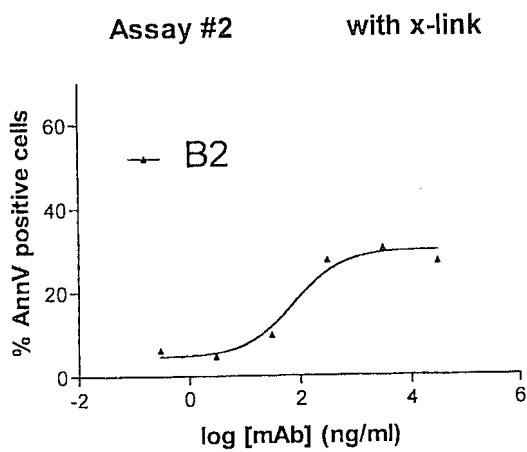
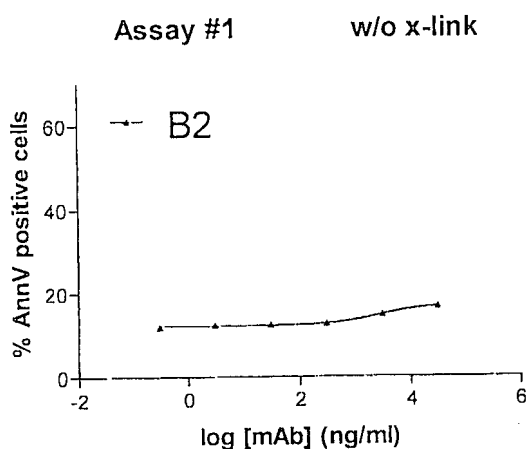




Figure legend

To assess the pro-apoptotic activity of antibody B2, Ramos cells were incubated with serial dilutions of the antibody for 18 to 24 h at 37°C. Thereafter the percentage of apoptotic cells was determined by FACS analysis using Annexin V binding as a marker for apoptosis. Additional experiments were performed using an anti-human IgG antibody to cross-link B2 on the surface of the target cells. For each experimental condition three independent experiments were performed (assays 1, 3, and 5 without cross-link (left panel), assays 2, 4, and 6 with IgG cross-link (right panel)).

B2 at concentrations up to 30 µg/ml lacked direct pro-apoptotic activity (assays #1, #3, and #5). Cross-linking of B2 with an anti-human IgG antibody resulted in significant pro-apoptotic activity (assays #2, #4, and #6). The maximum percentage of Annexin V positive cells at high antibody concentrations ranged from 30% to 53%, with an average of 44%.