

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-014090-A-00005-0000

Fecha: 2014-01-14 16:32:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 21

Re: Expediente No. 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

MEMORIAL DE ALCANCE

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar alcance a Recurso de Reposición enviado al correo electrónico contactenos@sic.gov.co el 13 de enero de 2014, a las 21:29, con el fin de aportar el memorial original.

Por lo anterior, solicito amablemente al Despacho tenga por fecha de radicación del mismo el día 13 de enero de 2014. Para tal efecto adjunto documentos físicos del memorial junto con el comprobante de envío vía correo electrónico.

Atentamente,

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

Adjunto: Lo enunciado

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Re: Expediente N° 10-014.090A - COP2009/100001A - Recurso de Reposición y anexos para una solicitud de Patente de Invención.

OlarteMoure Office <office@olartemoure.com>

13 de enero de 2014, 21:29

Para: contactenos@sic.gov.co

Cc: OlarteMoure Patents <patents@olartemoure.com>

Cco: luz.bulla@olartemoure.com

Estimados señores:

Me permito adjuntar el Recurso de Reposición para el expediente en referencia.

Cordial saludo,

OLARTEMOURE

Carrera 5 N° 34-03

Bogotá, Colombia 110311

Tel : +57 1 601-7700

Fax : +57 1 601-7799

office@olartemoure.com

www.olartemoure.com

4 archivos adjuntos

 **140113 RR (COP2009-100001A) scan.pdf**
468K

 **140113 Anexo 1.pdf**
69K

 **140113 Anexo 2.pdf**
50K

 **140113 Anexo 3.pdf**
624K

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

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 73077, notificada por edicto desfijado el 3 de enero de 2014.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 9 reivindicaciones (radicado el 24 de julio de 2013, en respuesta al primer y único examen de fondo expedido el 12 de marzo de 2013). Según la Resolución No. 73077, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o aquellas que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- La SIC insiste en que las patentes US2005238646 (D1) y WO2007/041635 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La SIC presenta la siguiente tabla comparando las características esenciales de los anticuerpos divulgados en D1 y D2, y el anticuerpo de la presente invención:

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo que se une a CD37 humano	Anticuerpo quimérico que se una a CD37	
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.	Con la SEQ ID NO: 13 (Pág. 36), Cadenas pesadas y ligeras constantes que son de origen humano.	Mutaciones en el dominio Fc para aumentar las funciones efectoras de anticuerpos

El Despacho concluye que:

- D1 divulga un anticuerpo con SEQ ID NO 13 (pág. 36), el cual contiene las cadenas variables ligera y pesada idénticas a las SEQ ID NO: 2 y 4 de la presente solicitud;
- D1 divulga que dichas regiones variables liviana y pesada pueden fusionarse con regiones constantes liviana y pesada, tal como IgG1 y kappa (párrafos [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 única diferencia entre D1 y la presente invención es la inserción de mutaciones en el dominio Fc para obtener las secuencias de cadena liviana y pesada SEQ ID NO 36 y 38;

- el efecto que se logra al incluir dichas mutaciones en el dominio Fc es la modulación de las funciones efectoras del anticuerpo;
- la utilización de mutaciones en el dominio Fc para aumentar las funciones efectoras de anticuerpos (incluyendo ADCC) 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 (párrafo [0012]), incluyendo las mutaciones específicas I332E (párrafo [0058]), S239D , G236A (Párrafo [0091]);
- 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 presente invención.

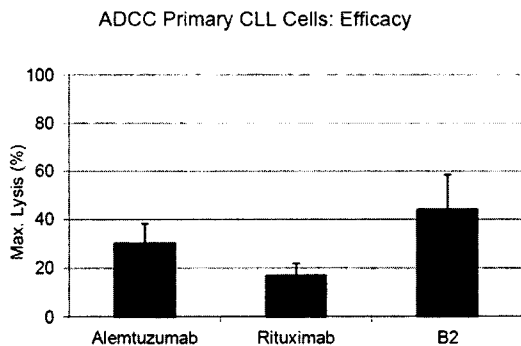
Respecto a mis argumentos y datos presentados en respuesta al primer examen de fondo, la SIC concluye lo siguiente:

- las secuencias de las cadenas variables ligera y pesada de los anticuerpos reclamados ya se encontraba divulgada en el documento D1 (pág. 36), que además expone que dichas cadenas variables se fusionan con cadenas pesadas de origen humano (párrafos [0021], [0025] y [0065]), tal como en los anticuerpos de la presente solicitud;
- D2 divulga que la modificación de la región Fc de un anticuerpo que resultan en una actividad apoptótica superior (párrafos [0058] y [0156]), S239D, G236A (párrafo [0091]), e incluso divulga modificaciones en los mismos aminoácidos de la presente solicitud;
- La persona medianamente versada en la materia enfrentada al problema técnico de mejorar la actividad apoptótica de un anticuerpo, se vería motivada a obtener un anticuerpo quimérico o humanizado con la misma estructura que la reclamada en la solicitud, así como a realizar sustituciones de la región Fc con una alta expectativa de éxito de conseguir anticuerpos con una actividad mejorada.

b- En primer lugar, me permito señalar que la presente invención reclama específicamente el **anticuerpo humanizado** (denominado anticuerpo B2 en el Capítulo Descriptivo) que se une específicamente a CD37 humano, el cual se encuentra definido 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.

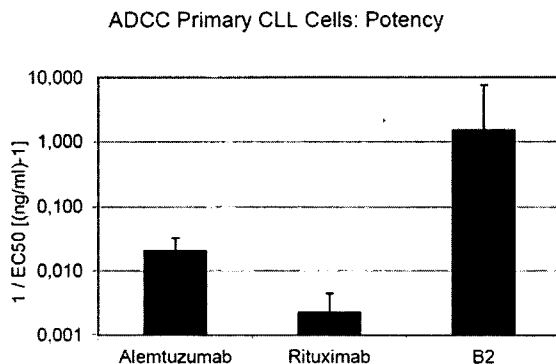
Ahora bien, anexo a mi respuesta al primer examen de fondo, presenté los Anexos 1 y 2, que contenían los datos relevantes respecto a la actividad farmacológica del anticuerpo reivindicado, la cual me permito resaltar nuevamente a continuación:

El Anexo 1 (Información sobre actividad ADCC para el anticuerpo B2) 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) al comparar su actividad con los anticuerpos alemtuzumab y rituximab comercialmente disponibles, como se muestra a continuación:



Es decir, de la gráfica anterior se puede concluir que el anticuerpo de la presente invención exhibe mayor actividad citotóxica al compararla con la misma actividad de los dos anticuerpos comercialmente disponibles.

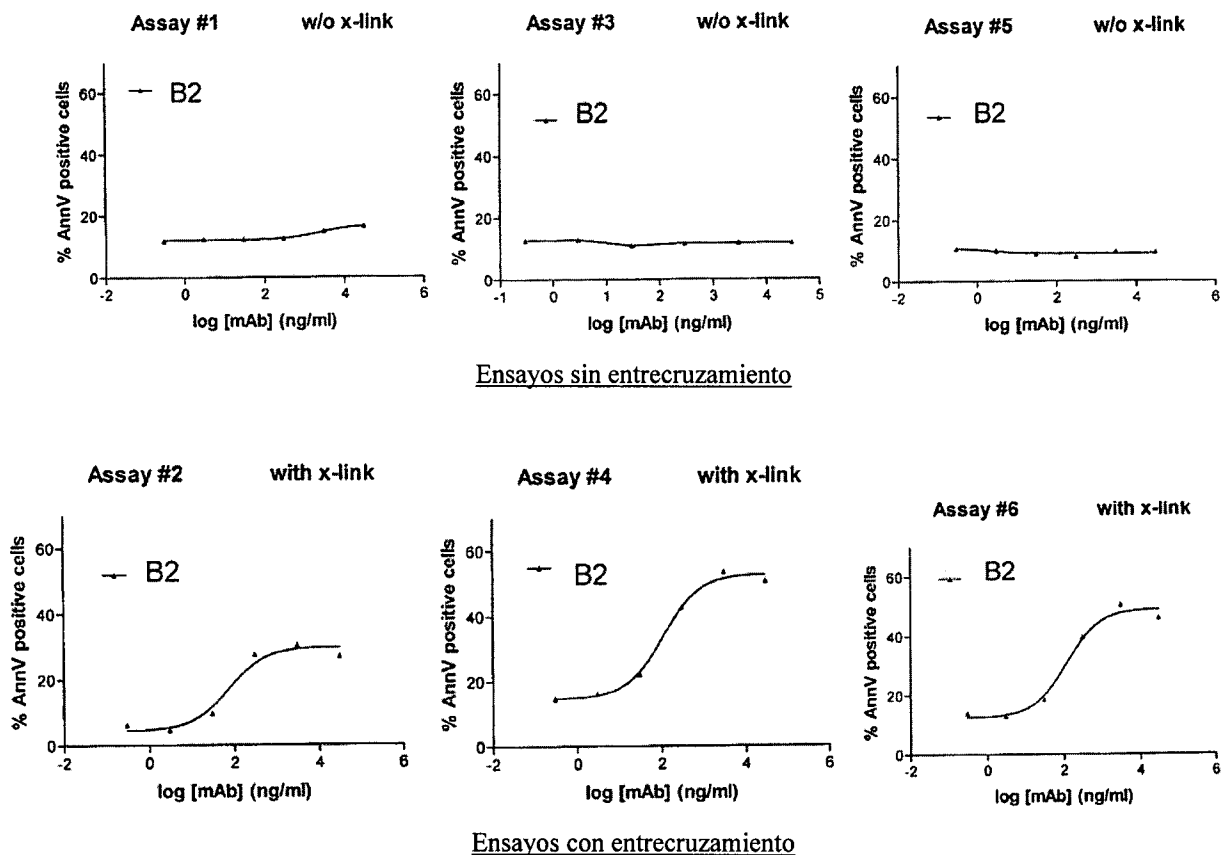
Adicionalmente, se realizó también un ensayo de potencia ADCC en células CLL derivadas de pacientes primarios, en el que se comparó la potencia del anticuerpo B2 de la presente invención y los anticuerpos alemtuzumab y rituximab comercialmente disponibles, que presentó los siguientes resultados:



De nuevo, el anticuerpo B2 aquí reclamado exhibe una mayor mayor potencia citotóxica al compararla con la misma actividad de los dos anticuerpos comercialmente disponibles.

De otra parte, el Anexo 2 muestra los resultados de diferentes ensayos realizados con el anticuerpo B2 para determinar su actividad pro-apoptótica. Como se presentó en el Anexo 2, los ensayos realizados se llevaron a cabo en células Ramos, las cuales fueron incubadas con varias

diluciones del anticuerpo durante 18 a 24 horas y a una temperatura de 37°C. Se determinó el porcentaje de células apoptóticas determinada por análisis FACS usando la unión a Annexin V como marcador de apoptosis. También se llevaron a cabo experimentos adicionales usando anticuerpo anti-IgG humano para entrecruzar el anticuerpo B2 de la presente invención a la superficie de las células objetivo. En total, se realizaron 3 experimentos independientes para cada condición experimental: los ensayos 1, 3 y 5 sin el entrecruzamiento con anticuerpo anti-IgG humano y los ensayos 2, 4 y 6, con el entrecruzamiento:



Las anteriores gráficas demuestran 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).

c- Ahora bien, en este punto me permito llamar la atención de la SIC sobre sus mismos lineamientos, expresados en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, que en la sección de nivel inventivo señala lo siguiente:

“La invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera

*aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución del problema técnico*¹ (mi negrilla, mi subrayado)

“Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”² (mi negrilla, mi subrayado)

Si la SIC hubiese aplicado los anteriores lineamientos en el análisis de la patentabilidad de la presente invención, habría concluido, como ocurrió en otros países, que el anticuerpo humanizado B2 reclamado en la presente solicitud reviste nivel inventivo, como pretendo demostrar a continuación:

i) Contrario a los argumentos de la SIC, D1 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. Dentro de la divulgación de D1, se refieren a la diferentes modalidades comprendidas por la invención, dentro de ellas se encuentran las moléculas de DNA y RNA que codifican para las proteínas de fusión, así como constructos recombinantes, promotores, y modalidades relacionadas (vectores, células hospederas, polipéptidos). Como se señala en D1, las proteínas de fusión de inmunoglobulina allí descritas son capaces de mostrar actividad inmunológica.

Ahora bien, la SIC señala que “D1 divulga un anticuerpo con SEQ ID NO 13(Pág. 36), el cual contiene las cadenas variables ligera y pesada idénticas a las SEQ ID NO: 2 y 4 de la presente solicitud”³ así que concluye que “la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el documento D1 consiste en la inserción de mutaciones en el dominio Fc de manera que se obtienen las secuencias de cadena liviana y pesada SEQ ID NO 36 y 38”⁴.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia, 2012, Sección 2.13. Página 69. (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

² Ibídem. Sección 2.13.2. Página 71.

³ Resolución No. 73077, notificada por edicto desfijado el 3 de enero de 2014, página 3, primer párrafo.

⁴ Ibídem. Tercer párrafo.

La página 36 que referencia la SIC efectivamente divulga la SEQ ID NO:13 que corresponde, como allí se indica bajo el título “*Other Information*” a un fragmento variable de cadena sencilla o simple de ratón anti-CD37 humano, como nuestro a continuación:

```
<210> SEQ ID NO 13
<211> LENGTH: 259
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Mus musculus
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: SITE
<222> LOCATION: (1)..(259)
<223> OTHER INFORMATION: MOUSE ANTI-HUMAN CD37 SCFV
```

Es decir, la SEQ ID NO:13 de D1 corresponde a un fragmento variable de cadena sencilla que proviene de ratón, y que es anti-CD37 humano. Sin embargo, la presente invención reclama un **anticuerpo humanizado** completo, que se encuentra definido en la Tabla 2, donde se presentan las secuencias de las cadenas variables pesadas y ligeras y sus mutaciones. Dicha tabla muestra lo siguiente para el anticuerpo de la presente invención:

I	II	III	IV	V	VI
Ab	Fc Substitution(s) (Kabat numbering)	SEQ ID NO: v heavy chain aa/DNA	SEQ ID NO: v light chain aa/DNA	SEQ ID NO: complete heavy chain aa/DNA	SEQ ID NO: complete light chain aa/DNA
B2	S239D/I332E	seq 6/5	seq 12/11	36/35	38/37

Es decir, contrario a lo que considera la SIC, el anticuerpo humanizado de la presente invención ni siquiera contiene las cadenas variables pesada y ligera de las SEQ ID NO:2 y 4, sino las secuencias variables de cadena pesada y ligera SEQ ID NO:6 y 12. La Reivindicación 1 ni siquiera hace mención a tales secuencias variables, porque define el anticuerpo mediante la secuencia de la cadena pesada completa y la cadena variable completa, que en este caso corresponden a las secuencias SEQ ID NO:36 y 38, tal y como se encuentra descrito en la tabla.

De lo anterior se puede concluir que la diferencia con el fragmento variable de cadena sencilla o simple de ratón anti-CD37 humano mostrado en D1 (SEQ ID NO:13) y la presente invención **NO** es la “*inserción de mutaciones en el dominio Fc de manera que se obtienen las secuencias de cadena liviana y pesada SEQ ID NO 36 y 38*”⁵ como erróneamente señala la SIC en la resolución aquí recurrida.

Dicha conclusión parte del análisis equivocado de la materia aquí descrita y reclamada, pues como es evidente de la Tabla 2, son los anticuerpos quiméricos A0, A1, A2, A3 y A4 los que contienen las cadenas de aminoácidos variables pesada y ligera de las SEQ ID NO:2 y 4, mientras

⁵ Ibidem.

que los anticuerpos humanizados de tipo B, B0, B1, B2, B3 y B4, **TODOS** contienen las cadenas de aminoácidos variables pesada y ligera de las SEQ ID NO:6 y 12. De hecho, si la SIC hubiese leído con atención mi respuesta al primer examen de fondo, habría podido entender la invención.

De hecho, la divulgación más cercana en D1 a la presente invención es la Figura 19B y el Ejemplo 9, ninguna de las cuales siquiera fueron estudiadas por la SIC. La Figura 19B muestra la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC, por sus siglas en inglés) de proteínas de fusión de dominios de unión de inmunoglobulina (ADCC activity of binding domain-immunoglobulin fusion proteins), específicamente de la denominada G28-1. El G28-1 es un **anticuerpo murino** anti-CD37 divulgado en la patente WO2005/017149, el cual, como su nombre indica, al ser un anticuerpo murino (de ratón), no comprende siquiera secuencias de cadenas pesadas y/o livianas humanas.

Asimismo, y como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, a partir de la SEQ ID NO:13, que corresponde a un fragmento variable de cadena sencilla de ratón, ni siquiera incluyendo las mutaciones específicas en S239D/I332E se habría llegado al anticuerpo humanizado de la invención pues la SEQ ID NO:13 es completamente diferente a las cadenas variables pesadas y ligeras de SEQ ID NO: 6 y 12, y a las cadenas pesadas y ligeras completas de SEQ ID NO: 36 y 38 reclamadas en la Reivindicación 1.

ii) Como lo mencioné en mi respuesta al primer y único examen de fondo, 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.

Efectivamente, varias de las mutaciones en el dominio Fc que se realizaron en los diferentes anticuerpos divulgados en el Capítulo Descriptivo de la presente invención son mencionadas en D2. Sin embargo, y como lo determinan los mismos lineamientos de la SIC: *“no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución del problema técnico”*⁶ y *“revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos*

⁶ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia, 2012, Sección 2.13. Página 69. (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema⁷.

Al aplicar dichos lineamientos al presente caso, aunque D2 divulgue en su contenido algunas de las mutaciones sobre el dominio Fc de diferentes anticuerpos (IgG), esto no significa que la persona medianamente versada en la materia al aplicar dichas mutaciones llegaría al anticuerpo de la invención. La cantidad de mutaciones sobre el dominio Fc divulgadas en D2 son las suficientes que la persona medianamente versada en la materia no podría siquiera concluir qué modificación realizar con el fin de mejorar la actividad de cualquier anticuerpo.

3.2. A la luz de lo anterior, se puede concluir lo siguiente respecto al documento D1 y D2, y al análisis hecho por la SIC:

- D1 divulga proteínas de fusión de inmunoglobulina y dominios de unión diseñados molecularmente y proteínas de unión recombinantes inmunológicamente activas;
- La SEQ ID NO:13 citada por la SIC corresponde a un fragmento variable de cadena sencilla de ratón anti-CD37 humano;
- Erróneamente, la SIC consideró que el fragmento variable de cadena sencilla de ratón de SEQ ID NO:13 era siquiera comparable con el anticuerpo reivindicado, pues consideró que el anticuerpo reivindicado contenía las cadenas de aminoácidos variables pesada y ligera de las SEQ ID NO:2 y 4;
- Un simple análisis adecuado de la Tabla 2 del Capítulo Descriptivo muestra que el anticuerpo humanizado reclamado contiene las cadenas de aminoácidos variables pesada y ligera de las SEQ ID NO:6 y 12, las cuales no se encuentran en el fragmento variable de cadena sencilla de ratón de SEQ ID NO:13 de D1;
- Las diferencias entre el anticuerpo humanizado de la invención y la divulgación de D1 consiste en que D1 simplemente enseña un fragmento variable de cadena sencilla de ratón, el cual no tiene relación estructural con las cadenas variables pesada y ligera del anticuerpo B2, y mucho menos con las cadenas completas pesada y ligera con las que se caracteriza el anticuerpo en la Reivindicación 1;
- Una persona medianamente versada en la materia no habría desarrollado el anticuerpo de la invención simplemente mediante mutaciones en el dominio Fc, pues las mutaciones no corresponden a la única diferencia entre la invención y D1;
- Ni siquiera modificando la estructura del anticuerpo murino antiCD37 denominado G28-1 dicha persona medianamente versada en la materia habría desarrollado el anticuerpo reivindicado;

⁷ Ibídem. Sección 2.13.2. Página 71.

- al incluir las mutaciones del dominio Fc S239D/I332E, o cualquiera de las mutaciones divulgadas en D2, sobre el supuesto anticuerpo divulgado en D1 no se obtendría el anticuerpo humanizado de la presente invención, pues la única diferencia entre D1 y el anticuerpo B2 reclamado no son dichas mutaciones.

Es decir, si la persona medianamente versada en la materia siguiera las enseñanzas de D1 señaladas por la SIC, a lo sumo tendría un fragmento variable de cadena sencilla de ratón anti-CD37 humano, el cual al ser modificado para incluir mutaciones en el dominio Fc divulgadas en D2 **no** obtendría inequívocamente el anticuerpo humanizado B2 reclamado.

Lo anterior es coherente con los lineamientos de la Guía de la SIC citada anteriormente, pues en el presente caso la combinación de elementos de la presente invención que solucionan un problema técnico: anticuerpo humanizado que se une específicamente a CD37 humano, definido mediante 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, **no** está revelado en D1 y D2. De hecho, ni D1 ni D2 siquiera divulgan los elementos que componen el anticuerpo reclamado de manera aislada, y mucho menos, las enseñanzas de D1 y D2 en su totalidad enseñan de **manera evidente** el anticuerpo de la invención.

Es decir, como las enseñanzas del estado de la técnica **NO** conducen de forma inmediata al anticuerpo humanizado de la invención, entonces D1 y D2 no revelan la solución al problema técnico y la presente invención reviste nivel inventivo.

Si la SIC insiste en mantener su afirmación en cuanto a que la estructura del anticuerpo humanizado B2 de la invención se derivan evidentemente del estado del arte, **solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa** los hechos incluidos en el arte previo que conducirían a una persona versada en el arte a su obtención, y a esperar los resultados demostrados en los Anexos 1 y 2 de mi respuesta al primer examen de fondo (adjuntos al presente Recurso).

3.3. Ahora bien, respecto a los argumentos de la SIC en contra de la actividad del anticuerpo reclamado, en particular que *“la persona normalmente versada en la materia enfrentada al problema técnico de mejorar la actividad apoptótica de un anticuerpo se vería motivada a obtener anticuerpo quimérico y/o humanizados con la misma estructura que la reclamada en la*

*solicitud, así como a realizar sustituciones de la región Fc con una alta expectativa de éxito de conseguir anticuerpos con una actividad mejorada*⁸, me permito señalar lo siguiente:

Como se explicó en el punto 3.1.a., los datos aportado demuestran que el anticuerpo B2 aquí reclamado exhibe una mayor actividad citotóxica y mayor potencia en comparación con los anticuerpos alemtuzumab y rituximab comercialmente disponibles y mayor actividad pro-apoptótica al entrecruzar con IgG (Ensayos #2, #4 y #6).

No se entiende cómo para la SIC la actividad mejorada del anticuerpo de la invención era derivable del arte previo analizado anteriormente. De hecho, la persona medianamente versada en la materia **NO** habría esperado los resultados mostrados en el punto 3.1.a., (y previamente en mi respuesta al primer examen de fondo), pues nada en dichos documentos siquiera le permitía prever su estructura particular, y mucho menos su actividad.

A la luz de lo anterior, y de continuar con su análisis, solicito respetuosamente que la SIC explique de manera técnica cómo una persona medianamente versada en la materia habría podido prever mayor actividad citotóxica y mayor potencia en comparación con los anticuerpos alemtuzumab y rituximab comercialmente disponibles y mayor actividad pro-apoptótica al entrecruzar con IgG.

Contrario a la opinión de la SIC, el anticuerpo de la invención i) tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) a partir del arte previo; ii) dicha estructura específica no es obvia para una persona medianamente versada en la materia ya que no puede preverse a partir de las enseñanzas de D1 y D2; y, iii) sus propiedades ventajosas (mayor eficacia y potencia frente a otros anticuerpos comercialmente disponibles y mayor actividad pro-apoptótica al entrecruzar con IgG) no son previsibles a partir de D1 y D2, por lo que en conclusión, éste reviste nivel inventivo.

3.4. Por último, me permito resaltar respetuosamente que el nivel inventivo de la presente solicitud ha sido reconocido por diferentes oficinas de patentes del mundo, y en particular por la Oficina de Patentes de Chile (INAPI). En el examen de fondo de la contraparte chilena, el Perito señala (adjunto al presente Recurso) que:

- “El problema a resolver por la presente solicitud se puede considerar como proveer una alternativa de anticuerpo humanizado contra CD37. La solución sería un anticuerpo B2 con la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera

⁸ Resolución No. 73077, notificada por edicto desfijado el 3 de enero de 2014, página 4, quinto párrafo.

mostrada en la SEQ ID No 36 y 38, esta solución puede considerarse, sin embargo, como que tenga Nivel Inventivo”

- “Si bien la humanización de anticuerpos es una técnica rutinaria, la determinación de un anticuerpo humanizado específico con características de interés en el ámbito farmacéutico estaría dotado de nivel inventivo.
- “En la solicitud se evaluó la actividad supresora de células B de los anticuerpos con Fc modificada A2 y B2 en un ensayo de sangre completa. Los mAb con Fc modificada A2 y **B2** muestran una CE_{50} de entre 0,15 a 0,35 nM. El grado de supresión de las células B normales varía de 57% a 65%, muy superior a la supresión por Rituximab (mAb anti CD20, Roche). Por el contrario mAb A0 y B0 sin modificar Fc muestran una actividad de supresión de células B similar a Rituximab (Figura 11B).
- “Los anticuerpos A2 y B2 muestran una buena potencia en la supresión de células Ramos con valores de CE_{50} que varía de 0,35 a 0,54 nM. El grado de supresión de las células Ramos varía de 36% a 55% y un anticuerpo anti CD20, rituximab, tiene una supresión significativamente menor (Figura 13).
- “La persona del oficio normalmente versada en la materia no le resultaría obvio proponer el anticuerpo anti-CD37 que comprende las secuencias SEQ ID No 36 y 38 y las características detalladas en los ejemplos, a partir exclusivamente del estado de la técnica.
- “De acuerdo a lo anterior, la reivindicación 1 tendría nivel inventivo, por ser una alternativa concreta con buenas expectativas de solución a un problema no solucionado satisfactoriamente. Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 están ligadas a la actividad inventiva de la cláusula 1”.

Es decir, ante la misma evidencia técnica presentada en Chile, el Perito (Examinador) chileno consideró que el anticuerpo de la invención reviste nivel inventivo, y que los datos presentados, que corresponden a los mismos datos presentados en el expediente colombiano, evidencian una actividad sorprendente.

Aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero. En el presente caso, el INAPI, ante la

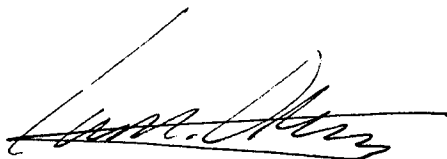
misma evidencia, consideró que el Capítulo Reivindicatorio allí presentado que corresponde al de este expediente, reviste nivel inventivo.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



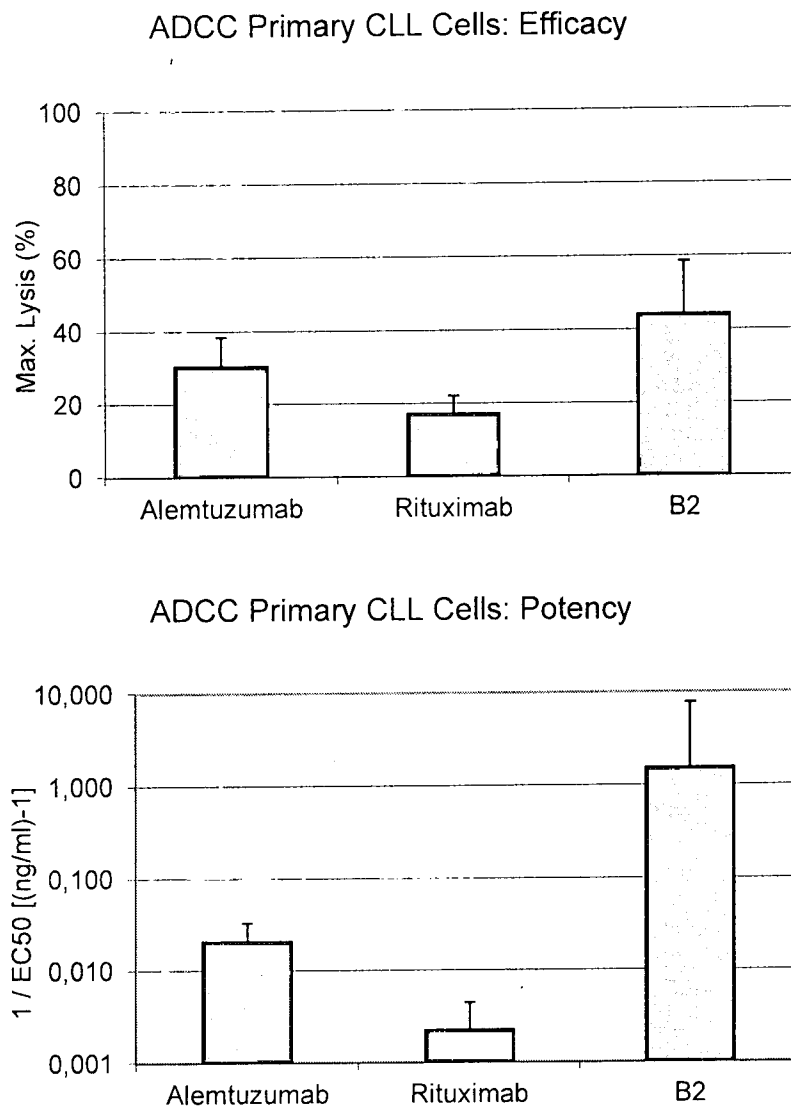
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

ANEXOS:

- Anexo 1: Información adicional de ADCC para el anticuerpo CD37 humanizado B2.
- Anexo 2: Ensayos para determinar la actividad pro-apoptótica del anticuerpo B2.
- Anexo 3: Informe Pericial de la Solicitud de Patente Chilena No. 1592-2011, contraparte de la presente solicitud.

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.

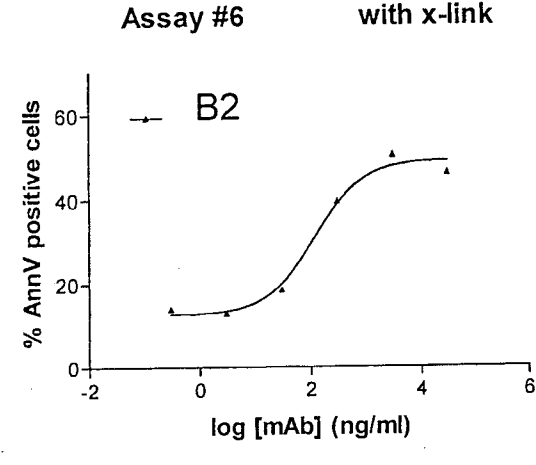
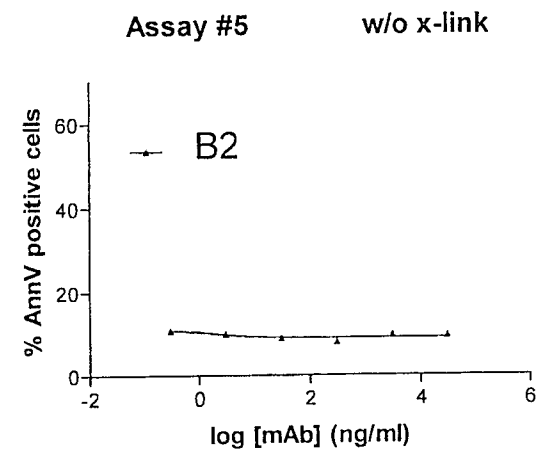
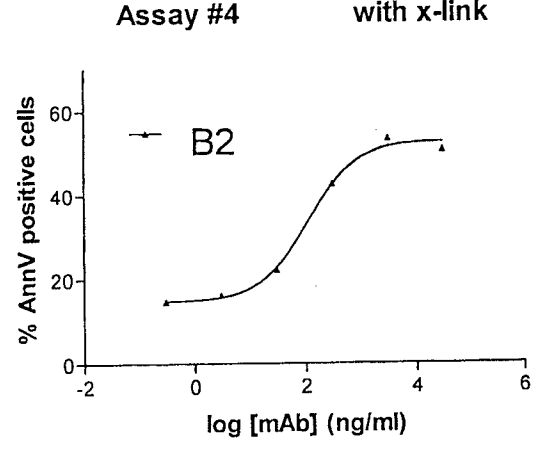
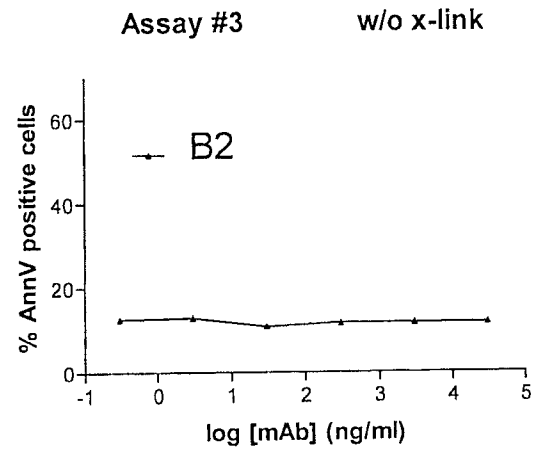
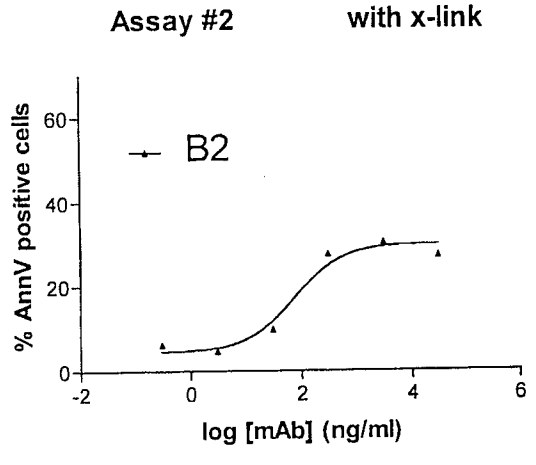
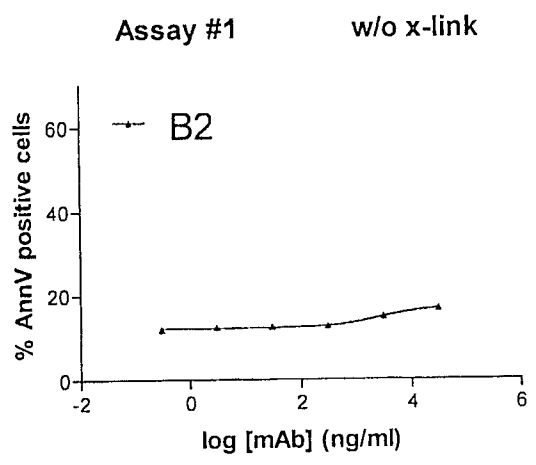


Figure legend

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%.

INFORME PERICIAL

SOLICITUD NUMERO:

1592 - 2011

1.- SOLICITANTE:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

FECHA SOLICITUD:

24/06/2011

2.- TITULO: (NO MAYOR DE 330 CARACTERES) Anticuerpo que se une a CD37 humano; molécula de ADN que la codifica; vector de expresión y células huésped; método de producción; composición farmacéutica que lo comprende.

3.- PERITO:

Amaya Puig G.

Expediente N°

5097

4.- RESULTADO DEL EXAMEN PERICIAL:

☐

SE RECOMIENDA LA CONCESIÓN DE LA PATENTE

☐

LA SOLICITUD **NO** CUMPLE CON LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY Y EL REGLAMENTO

☒

CON OBSERVACIONES

5.- ESTE INFORME SE BASA EN LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN PRESENTADA :

HOJA TÉCNICA PRESENTADA ORIGINALMENTE CON FECHA : 08/08/2008

HOJA TÉCNICA PRESENTADA CON FECHA :

MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS : 1 - 60

PRESENTADAS ORIGINALMENTE CON FECHA: 24/06/2011

MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS :

PRESENTADAS CON FECHA :

MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS :

PRESENTADAS CON FECHA :

REIVINDICACIONES : 1 - 10

PRESENTADAS EN LA SOLICITUD CON FECHA: 11/10/2012

REIVINDICACIONES :

PRESENTADAS CON FECHA :

REIVINDICACIONES :

PRESENTADAS CON FECHA :

REIVINDICACIONES :

PRESENTADAS CON FECHA :

DIBUJOS, LAMINAS : 1/18 - 18/18

PRESENTADAS EN LA SOLICITUD CON FECHA: 24/06/2011

LISTADOS DE SECUENCIA SEQ ID N° : 1 - 42

PRESENTADAS CON FECHA : 09/01/2012

DIBUJOS, LAMINAS :

PRESENTADAS CON FECHA :

DIBUJOS, LAMINAS :

PRESENTADAS CON FECHA :

6.- PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD (ARTICULO 34 DE LA LEY Y ARTICULOS 59 A 62 DEL REGLAMENTO):

☐

LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg) Y CORRESPONDE(N) A LA SOLICITUD CHILENA.

☒

LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg), PERO SUSTENTA(N) LO REIVINDICADO EN LA SOLICITUD.

☐

LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg), PERO NO SUSTENTA(N) LO REIVINDICADO EN LA SOLICITUD. NO SERÁ(N) CONSIDERADA(S).

☐

LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD HA(N) SIDO PRESENTADA(S) FUERA DE PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg), NO SERÁ(N) CONSIDERADA(S).

☐

NO DECLARA PRIORIDAD.

☒

OTRO TIPO DE OBSERVACIÓN, VER ÍTEM 15.

RECEPCIÓN:



8 01914

7.- CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES (CIP 7): C07K 16/28, C12N 15/13, A61K 39/395, A61P 35/02		SOLICITUD NUMERO: 1592 - 2011
8.- CAMPO DE LA BÚSQUEDA: C07K, C12N, A61K, A61P		
9.- RESULTADO DE BÚSQUEDA DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:		
CATEGORIA	CITA DEL DOCUMENTO CON INDICACIÓN DE LAS PARTES RELEVANTES	REIVINDICACIONES AFECTADAS
W	<u>BÚSQUEDA NACIONAL:</u> D 7 CL 2349 – 2008 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH) 08/08/2008	Ninguna
A	<u>BÚSQUEDA INTERNACIONAL:</u> D 1 WO 2005 017149 (TRUBION PHARMACEUTICALS INC.) 24/02/2005.	Ninguna
A	D 2 DATABASE BIOSIS Boulianne G. L. et al. Nature 312(5995) (1984)643 - 646.	Ninguna
A	D 3 US 6 548 640 (WINTER GREGORY PAUL) 15/04/2003	Ninguna
A	D 4 WO 2007 041635 (XENCOR INC) 12/04/2007	Ninguna
A	D 5 WO 2007 014278 (TRUBION PHARMACEUTICALS) 01/02/2007	Ninguna
W	D 6 Xiaobin Zhao et al. Blood 110(7) (2007): 2569	—
A	D 8 WO 03 074679 (XENTOCOR) 12/09/2003	Ninguna
A	D 9 EP 2295080 (TRUBION PHARMACEUTICAL INC.) 16/03/2011	Ninguna
X : DOCUMENTO RELEVANTE POR SÍ SOLO. Y : DOCUMENTO RELEVANTE EN COMBINACIÓN CON OTRO DE LA MISMA CATEGORÍA. A : ESTADO DE LA TÉCNICA. C : DOCUMENTO CITADO EN LA SOLICITUD. P : DOCUMENTO PUBLICADO ENTRE LA FECHA DE PRESENTACIÓN Y DE PRIORIDAD DE LA SOLICITUD.		E : ANTERIOR A LA PRIORIDAD DE LA SOLICITUD, PERO PUBLICADO DESPUÉS QUE LA SOLICITUD M : DOCUMENTO MIEMBRO DE LA MISMA FAMILIA DE PATENTES. O : DOCUMENTO DE OPOSICIÓN. D : DOBLE PROTECCIÓN Z : EN ESPERA DE MAYOR INFORMACIÓN. W : VER ÍTEM 15.

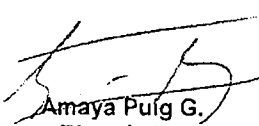
10.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)		SOLICITUD NUMERO: 1592 - 2011	
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LAS REIVINDICACIONES:		NO ☒ SI ☐	
NUMERO DE REIVINDICACIONES PRESENTADAS: 10			
TIPO DE OBSERVACIÓN:		REIVINDICACIONES AFECTADAS	
NO TIENE APLICACIÓN INDUSTRIAL (Artículo 36 LEY)			
FALTA NOVEDAD (Artículo 33 LEY)			
FALTA NIVEL INVENTIVO (Artículo 35 LEY)			
NO DEFINE CLARAMENTE LA INVENCION (Artículos 41 y 44 REGLAMENTO)			
FALTAN CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Artículos 41 y 43 REGLAMENTO)			
FALTA SUSTENTO EN MEMORIA (Artículo 41 REGLAMENTO)			
CONTENIDO NO AUTOSUFICIENTE (Artículo 41 REGLAMENTO)			
NO HAY UNIDAD DE INVENCION (Artículos 40 y 44 REGLAMENTO)			
PREÁMBULO Y CARACTERIZACIÓN (Artículo 43 REGLAMENTO)			
FALTA LA PALABRA "CARACTERIZADO" (Artículo 42 Y 43 REGLAMENTO)			
NO HAY ENLACE APROPIADO (Artículos 40 y 44 REGLAMENTO)			
EXCLUSIÓN DE PATENTABILIDAD (Artículo 37 LEY, LETRA d)			
OTRAS: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
11.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA HOJA TÉCNICA: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LA HOJA TÉCNICA:		NO ☐ SI ☒	
☐ FALTA CAMPO DE APLICACIÓN (Si procede) ☐ NO MENCIONA PROBLEMA TÉCNICO QUE RESUELVE ☒ NO HAY RESUMEN DE ETAPAS Y/O ELEMENTOS BÁSICOS ☒ MODIFICAR EL TITULO			
12.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA:		NO ☒ SI ☐	
☐ NO MENCIONA EL CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO CITA EL PROBLEMA TÉCNICO QUE LA INVENCION ABORDA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO HACE REFERENCIA AL ESTADO DEL ARTE (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO CITA DOCUMENTOS CON SU NÚMERO DE PUBLICACIÓN (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION NO ES CLARA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION NO PERMITE REPRODUCIR LA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO HAY INDICACIÓN DE DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA MEMORIA NO INCLUYE, AL MENOS, UN EJEMPLO DE APLICACIÓN (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ EL / LOS EJEMPLO(S) NO ESTÁN DETALLADOS (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LOS EJEMPLOS NO CORRESPONDEN A LA MISMA UNIDAD DE INVENCION (Artículo 39 y 40 REGLAMENTO)			
☐ NO DESCRIBE LOS DIBUJOS (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LAS UNIDADES NO ESTÁN EXPRESADAS EN SISTEMA MÉTRICO DECIMAL (Artículos 35 REGLAMENTO)			
☐ OTRAS: (VER ÍTEM 15)			
13.- EVALUACIÓN DE LOS DIBUJOS: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LOS DIBUJOS:		NO ☒ SI ☐	
☐ LOS DIBUJOS CONTIENEN TEXTOS EXPLICATIVOS ☐ FALTA CLARIDAD EN LAS LÁMINAS / FIGURAS ☐ LOS DIBUJOS TIENEN COTAS O FALTA PROPORCIONALIDAD ENTRE LAS PARTES ☐ OTRAS: (VER ÍTEM 15)			
14.- AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL (Artículo 49 REGLAMENTO): (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
• AMPLIACIÓN CONTENIDO ORIGINAL MEMORIA DESCRIPTIVA		NO ☒ SI ☐ OTRA ☐	
• AMPLIACIÓN CONTENIDO ORIGINAL DE LAS REIVINDICACIONES		NO ☒ SI ☐ OTRA ☐	

15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):		SOLICITUD NUMERO:
		1592 - 2011
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
6.-	PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD Esta solicitud declara que es una divisional de la solicitud CL 2349 – 2008. Esta divisional fue presentada antes del informe pericial, de la solicitud CL 2349 – 2008, por lo tanto, corresponde a una divisional de acuerdo al artículo 49 del reglamento de la Ley 19.039. La solicitud CL 2349 – 2008 invoca la prioridad EP 07114128 de fecha 09/08/2007 presentada dentro del plazo de 1 año y cuya copia de prioridad fue presentada dentro de los 90 días según lo establece el artículo 60 del reglamento de la Ley. El anticuerpo B 2 reivindicado en la solicitud CL 1592 – 2011 se encuentra sustentado en la prioridad (tabla 1 página 38; ejemplo 8, página 46; Figura 8) Las secuencias mismas no están divulgadas, pero existe referencia a las modificaciones con respecto a B0). Por lo anterior, se acepta la fecha de la primera prioridad. No existe ampliación del campo de la invención con la presentación internacional para la cual fue realizada la búsqueda internacional PCT/EP 2008/060464, por tanto, esta búsqueda es válida para la solicitud 1592 - 2011. INSTANCIAS DE OPOSICIÓN Oposición: Con fecha 23/04/2012, Jaime Palma Oyedo y Javier Núñez, en representación de la Asociación Industrial de Laboratorios Farmacéuticos AG, interpone oposición a la solicitud 1592 - 2011. En este escrito se indica que en el informe de búsqueda internacional existen documentos categorizados como Y que afectarían el nivel inventivo de la solicitud. Contesta Oposición: Con fecha 11/10/2012, Rodrigo Marre Grez, en representación de BOEHRINGER INGELNEIM INTERNATIONAL, contesta la oposición interpuesta a la solicitud 1592 - 2011 por la Asociación Industrial de Laboratorios Farmacéuticos AG. En este escrito se señala que se ha reemplazado el pliego de reivindicaciones aclarando en qué punto del pliego anterior se encuentran los elementos del nuevo pliego. En este escrito se hace un análisis del estado de la técnica. Se indica que D 1 se reconoce como el estado de la técnica más cercano. El D 1 divulga un anticuerpo monoclonal murino anti-CD37 como G28.1. La principal diferencia entre D 1 y la presente invención, es que el anticuerpo de la solicitud presenta la cadena pesada que comprende la SEQ ID N° 36 y una cadena liviana que comprende la SEQ ID N° 38 y es denominado B2. El D 2 describe la producción de anticuerpos quiméricos funcionales. El D 3 describe anticuerpos injertados. El D 4 enseña variantes Fc que tienen propiedades mejoradas en la unión al receptor Fc. El D 5 divulga de forma general metodologías para la reducción de las células B usando moléculas que se unen específicamente a CD-37. La solicitud divulga un anticuerpo humanizado que se une a CD37 humano y que se encuentra definido por: i) una cadena variable que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID N° 36 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID N° 38 denominado B 2. El anticuerpo humanizado B 2 presentó de manera sorprendente e inesperada, una eficacia ADCC superior (citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo) y mayor potencia en células CLL derivadas de pacientes primarios al compararlos con los anticuerpos alemtuzumab y rituximab, como se evidencia en el anexo 1. Por lo tanto el anticuerpo B2 exhibe una mayor actividad citotóxica y mayor potencia. Adicionalmente, en la respuesta a la oposición se entrega el anexo 2 que muestra que 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. D 1 no proporciona sugerencias que lleven a la producción del anticuerpo humanizado B2 de la presente invención, con la actividad probada en la solicitud. Entonces, la solicitud tendría nivel inventivo porque: 1) las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando su estructura no es derivable. 2) las estructuras específicas de los anticuerpos aquí revelados no son obvios para una persona medianamente versada en la materia ya que no pueden preverse y 3) las propiedades ventajosas son consideradas un signo aceptable de nivel inventivo y que las moléculas de anticuerpo anti-CD37 quimérico (tipo A) reivindicadas presentan una estructura y actividad farmacológica inesperada. EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES: Resumen de las reivindicaciones: El pliego consta de 10 reivindicaciones, estas son: Reivindicación 1: Anticuerpo que se une a CD37 humano porque contiene una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID N° 36 y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID N° 38 Las reivindicaciones 2 a 5 corresponden a molécula de ADN porque comprende una región que codifica la cadena pesada y ligera variable de la reivindicación 1. Las cláusulas 6 - 8 se relacionan con vector de expresión, célula anfitriona y método para producir el anticuerpo de acuerdo a la reivindicación 1. Las cláusulas 9 a 10 corresponden reivindicaciones de composición que comprenden el anticuerpo anti-CD37 de la reivindicación 1. ANÁLISIS DE NOVEDAD (Artículo 33 de la Ley) El documento D 6 es una publicación en revista (documento sin prioridad) publicada entre la fecha de prioridad y la fecha de presentación de la solicitud en Chile, de tal forma, no es estado del arte para esta solicitud Este perito hizo la búsqueda por secuencias del anticuerpo humanizado B2 en bases públicas de aminoácidos, no encontrando documentos del estado de la técnica relevantes.	

	15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):	SOLICITUD NUMERO: 1592 - 2011
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
	D 1 Este documento describe un anticuerpo anti- CD37 humano de cadena simple scFv, denominado G28-1 y que posee las mismas regiones variables de la cadena ligera y pesada de SEQ ID N ° 2 y 4 del anticuerpo de ratón anti CD37 de la solicitud en estudio. El D 1 muestra que las construcciones de G28-1 se unen a CD37 en líneas celulares de linfomas B, a BJAB y a células Ramos. También se unen moderadamente a células Wil-2 y en bajos niveles a células Raji y Namalwa (ejemplo 162). El D 1 demuestra que dos de las construcciones scFv Ig inducen apoptosis. En la figura 81 se ilustra que las construcciones scFv Ig son capaces de inhibir la proliferación de células Ramos. Las comparaciones de la actividad de scFv Ig anti CD37 se hacen en relación a un scFv Ig anti CD20 proveniente de un anticuerpo de GENETECH 2H7, distinto a Rituximab como el anticuerpo comparado en la solicitud en estudio. El D 5 se expone sobre la actividad terapéuticamente útil de scFv Ig anti CD37 derivado del anticuerpo G28 descrito en D 1. Si bien el D 1 describe el anticuerpo de ratón anti CD37, la solicitud muestra un anticuerpo humanizado específico con ciertas modificaciones en Fc que comprende las secuencias de la cadena pesada SEQ ID N ° 36 y la secuencia de cadena ligera SEQ ID N ° 38. A la vista del estado de la técnica citado, las reivindicaciones 1 - 10 son nuevas y, por tanto, cumplen con los requerimientos del Artículo 33 de la Ley 19.039. ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO El documento D 1, que es considerado como el estado de la técnica más relevante, describe una construcción scFv Ig que se une a CD37 humano que tiene las cadenas pesada y ligera de SEQ ID N ° 45 y 46 (Ejemplo 35, 64 – 69 y 162). La materia de la reivindicación 1 difiere tan solo en que es un anticuerpo humanizado anti CD37 con la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada y ligera mostrada en SEQ ID N ° 36 y 38 (B2). El problema a resolver por la presente invención se puede considerar por tanto, como proveer una alternativa de anticuerpo humanizado contra CD37. La solución sería un anticuerpo B2 con la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de la cadena pesada y ligera mostrada en SEQ ID N ° 36 y 38. Esta solución puede considerarse, sin embargo, como que tenga nivel inventivo por las siguientes razones: Si bien la humanización de anticuerpos es una técnica rutinaria, la determinación de un anticuerpo humanizado específico con características de interés en el ámbito farmacéutico estaría dotado de nivel inventivo. La solicitud ensaya la unión a antígeno CD37 y afinidad de las versiones humanizadas de A0, teniendo B2 una unión similar a las células Ramos respecto al anticuerpo parental A0 y una afinidad similar a A0 (figuras 2 y 4). Tanto A0 el mAb de partida, como B 2 (versión humanizadas de esta), muestran una actividad ADCC similar frente a las células Ramos. En la solicitud, además, se ensaya la actividad pro-apoptótica de versiones humanizadas del mAb quimérico A0 (páginas 46 a 47, Figura 6). La humanización genera una reducción de la actividad pro-apoptótica en el diseño experimental realizado. Sin embargo, las versiones con Fc modificadas por ingeniería de A0 muestran una potencia y eficacia mejoradas comparadas con el mAb A0 parental (páginas 47 y 48). Esto mismo se realiza para versiones Fc modificadas del anticuerpo humanizado de B0 (ejemplo 8 página 48). Se evaluó, en la solicitud, la actividad supresora de células B (ejemplo 11) de los anticuerpos con Fc modificada A2 y B2 en un ensayo de sangre completa (páginas 49 a 51). Los mAb con Fc modificada A 2 y B2 muestran una CE₅₀ de entre 0,15 a 0,35 nM. El grado de supresión de las células B normales varía de 57% a 65% (figura 11 A), muy superior a la supresión por Rituximab (mAb anti CD20, Roche). Por el contrario mAb A 0 y B0 sin modificar Fc muestran una actividad de supresión de células B similar a Rituximab (Figura 11B). En el invento analizado se ensaya la actividad supresora de células de linfoma de los anticuerpos A2 y B2 (ejemplo 13, página 51). Los anticuerpos A2 y B2 muestran una buena potencia en la supresión de células Ramos con valores de CE₅₀ que varía de 0,35 a 0,54nM. El grado de supresión de las células Ramos varía de 36% a 55% y un anticuerpo anti CD20, Rituximab, tiene una supresión significativamente menor (figura 13). Se estudia, además, la eficacia antitumoral <i>in vivo</i> de los mAb A 2 y B2 en un modelo de linfoma Ramos Burkitt en ratones desnudos. No hay una buena respuesta antitumoral, sin embargo, hay que considerar que los anticuerpos se unen a CD37 humano y no murino (página 52). En este modelo se estima las concentraciones séricas de A 2 y B2 que causan un retraso significativo de crecimiento tumoral (página 53). Se prueba, dentro de las evidencias de la solicitud, que los anticuerpos A2 y B2 tienen una actividad ADCC potente en células de mieloma múltiple (figura 6). Este ejemplo muestra el análisis FACS de seis líneas celulares de mieloma múltiple para la expresión de CD37 (página 54). Se producen modelos de ratones transgénicos donde el antígeno CD 37 se reemplaza por su homólogo humano (ejemplo 17, páginas 54 y 55). Se preparan clones para producir anticuerpos de acuerdo al invento tales como A2, A 4, B2 y B4 (página 56). La persona del oficio normalmente versada en la materia no le resultaría obvio proponer el anticuerpo anti-CD37 que comprende las secuencias SEQ ID N ° 36 y 38, y las características detalladas en los ejemplos, a partir exclusivamente del estado de la técnica. De acuerdo a lo anterior, la reivindicación 1 tendría nivel inventivo, por ser una alternativa concreta con buenas expectativas de solución a un problema no solucionado satisfactoriamente. Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 están ligadas a la actividad inventiva de la cláusula 1. En vista de lo anteriormente dicho la presente solicitud cumple con los requisitos del Artículo 35 de la Ley 19.039 porque las reivindicaciones 1 - 10 tienen nivel inventivo.	

	15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):	SOLICITUD NUMERO: 1592 - 2011
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
	ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN INDUSTRIAL La solicitud se relaciona con un anticuerpo humanizado que se une a CD37 humano, molécula de ADN que la codifica, vector de expresión y células huésped que comprenden el ácido nucleico, método de producción utilizando la célula huésped y composición farmacéutica que comprende el anticuerpo humanizado anti CD37. La presente solicitud es susceptible de aplicación industrial, por tanto, cumple con el Artículo 36 de la Ley 19039. DOBLE PROTECCIÓN: La solicitud madre (D 7) en su pliego de fecha 22/08/2012 se reivindica anticuerpos anti CD37 quiméricos y no humanizados como la presente solicitud. Los anticuerpos de la solicitud D 7 son distintos a los anticuerpos de la solicitud en estudio. Con fecha 18/06/2013 se presentó un nuevo pliego de D 7, sin embargo, no pudo ser encontrado en el INAPI; en consecuencia, este perito no pudo verificar si ese pliego sigue manteniendo el mismo concepto inventivo original. De acuerdo a los datos obtenidos por este perito, la solicitud en estudio no tiene doble protección con el documento D 7.	
11.-	EVALUACIÓN DE LA HOJA TÉCNICA Modificar título: Se solicita modificar el título de acuerdo a lo sugerido en el ítem 2. No hay resumen de etapas y/o elementos básicos: Se solicita modificar el resumen de la hoja técnica para que refleje el pliego actual.	
12.-	EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA La solicitud describe la generación de anticuerpos anti-CD37 quiméricos y humanizados tomando la base de las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada y ligera de SEQ ID N° 2 y 4. Las regiones constante de IgG1 humana y la región constante de la cadena ligera kappa humana de secuencias SEQ ID N° 24 y 26. En la página 38 se describe el método utilizado para producir el mAb quimérico A 0. En la tabla 1, página 39, se muestran los anticuerpos producidos. En la página 40 se describe la generación de mutantes Fc de los anticuerpos quiméricos Incluyendo B 2 el cual corresponde a la secuencia de cadena pesada SEQ ID N° 6 y la secuencia de cadena ligera SEQ ID N° 12 que tiene las modificaciones en Fc S239D/I332E de secuencias SEQ ID N° 36 y 38. Se ensaya la unión a antígeno CD37 de las versiones humanizadas de A0 (A, B, C, D, I) Figura 2. Varias de las versiones humanizadas de A0 muestran una unión similar a las células Ramos respecto al anticuerpo parental A0. Se analiza la afinidad de las versiones humanizadas del anticuerpo A0 (B, C, D, H, I y K). Figura 4. Se estudia la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) de las versiones humanizadas de A0 utilizando células Ramos (páginas 43 a 46). Tanto el mAb de partida como las versiones humanizadas de estas, muestran una actividad ADCC similar frente a las células Ramos. Además, se ensaya la actividad pro-apoptótica de versiones humanizadas del mAb quimérico A0 (páginas 46 a 47, Figura 6). La humanización genera una reducción de la actividad pro-apoptótica en el diseño experimental realizado. Las versiones con Fc modificadas por ingeniería de A0 muestran una potencia y eficacia mejoradas comparadas con el mAb A0 parental (páginas 47 y 48). Esto mismo se realiza para versiones Fc modificadas del anticuerpo humanizado de B0 (ejemplo 8 página 48). Se estudia la actividad pro-apoptótica de los mAb A0 y B0 en células Ramos antes y después del entrecruzamiento con mAb anti-IgG (figura 9) (páginas 48 y 49). Se concluye que el mAb quimérico A0 es un inductor potente de la apoptosis incluso sin entrecruzamiento, este efecto se incrementa significativamente después del entrecruzamiento del mAb. El mAb B0 humanizado, sin entrecruzamiento carece de actividad pro-apoptótica, no obstante, muestra una actividad pro-apoptótica potente después del entrecruzamiento con Ab anti-IgG. Se midió la actividad pro-apoptótica de mAb que tienen Fc modificados, A2 (SEQ ID N° 28 y 30) y A4 (SEQ ID N° 32 y 34) (página 49). Las modificaciones Fc de los anticuerpos de la familia A0 no alteran la actividad pro-apoptótica. Se evaluó la actividad supresora de células B (ejemplo 11) de los anticuerpos con Fc modificada A2 y B2 en un ensayo de sangre completa (páginas 49 a 51). Los mAb con Fc modificada A 2 y B2 muestran una CE₅₀ de entre 0,15 a 0,35 nM. El grado de supresión de las células B normales varía de 57% a 65% (figura 11 A), muy superior a la supresión por Rituximab (mAb anti CD20, Roche). Por el contrario, mAb A 0 y B0 sin modificar Fc muestran una actividad de supresión de células B similar a Rituximab (Figura 11B). Se ensaya la actividad supresora de células de linfoma de los anticuerpos A2 y B2 (ejemplo 13, página 51). Los anticuerpos A2 y B2 muestran una buena potencia en la supresión de células Ramos con valores de CE₅₀ que varía de 0,35 a 0,54nM. El grado de supresión de las células Ramos varía de 36% a 55% y un anticuerpo anti CD20, Rituximab tiene una supresión significativamente menor (figura 13). Se estudia la eficacia antitumoral <i>in vivo</i> de los mAb A 2 y B2 en un modelo de linfoma Ramos Burkitt en ratones desnudos. No hay una buena respuesta antitumoral, sin embargo, hay que considerar que los anticuerpos se unen a CD37 humano y no murino (página 52). En este modelo se estima las concentraciones séricas de A 2 y B2 que causan un retraso significativo de crecimiento tumoral (página 53). Se prueba que los anticuerpos A2 y B2 tienen una actividad ADCC potente en células de mieloma múltiple (figura 6). Este ejemplo muestra el análisis FACS de seis líneas celulares de mieloma múltiple para la expresión de CD37 (página 54).	

21

	15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):	SOLICITUD NUMERO: 1592 - 2011
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
	Se producen modelos de ratones transgénicos donde el antígeno CD 37 se reemplaza por su homólogo humano (ejemplo 17, páginas 54 y 55). Se preparan clones para producir anticuerpos de acuerdo al invento tales como A2, A 4, B2 y B4 (página 56). De acuerdo a lo anterior, la solicitud cuenta con un ejemplo preferido de la invención y suficiencia técnica para su reproducción. 14-. AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL Con fecha 11/10/2012 se presenta un nuevo pliego de 10 reivindicaciones, sin presentar ampliación del contenido original. De acuerdo con los antecedentes que obran a la fecha en la solicitud 1592 - 2011 y sin perjuicio de la resolución definitiva del Instituto Nacional de Propiedad Industrial, el perito que suscribe no se encuentra en condiciones de emitir un pronunciamiento definitivo. Por tanto, se recomienda dejar con observaciones la presente solicitud a la espera que se subsanen todas y cada una de las observaciones realizadas en el informe pericial.  Amaya Puig G. Bioquímico Perito	
14-		