



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 07-009.955

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “ANTICUERPOS MONOCLONALES HUMANOS CONTRA INTERLEUCINA-4 HUMANA (IL-4)”

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2007/000009

RESPUESTA AL OFICIO No.00546, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 10
DE FECHA 19 DE ENERO DE 2012
(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 al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 1, 4, 5, 7, 9, 11 a 16 y 18;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 2, la cual reclama un anticuerpo anti-IL-4, en el cual las regiones hipervariables del primer y segundo dominio CDR1, CDR2, CDR3, CDR1', CDR2' y CDR3' han sido especificadas de acuerdo con el literal a) de la antigua Reivindicación 2;
- las antiguas Reivindicaciones 3, 6, 8, 10 y 17 han sido limitadas de acuerdo con la nueva Reivindicación 1, y corresponden a las nuevas Reivindicaciones 2 a 6.

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, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 13 a 16 y 18 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las Reivindicaciones 13 a 16 y 18 se eliminaron del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio presenta los siguientes problemas de claridad y concisión:

- el anticuerpo de la Reivindicación 1 es definido a partir de su constante de disociación, lo cual carece de claridad, ya que dicho anticuerpo debe estar caracterizado por su estructura (secuencias que lo conforman);
- la Reivindicación 2 presenta un error tipográfico en la secuencia reportada en su literal d) para la CDR2;
- la Reivindicación 5 no aporta características técnicas adicionales del anticuerpo previamente reclamado y por el contrario, crea incertidumbre sobre el alcance de la misma;
- el polinucleótido de la Reivindicación 6 debe ser caracterizado a partir de la secuencia nucleótida completa del anticuerpo desarrollado. La Examinadora sugiere eliminar la Reivindicación 6 y dejar como reivindicación independiente la Reivindicación 8;
- la definición del polinucleótido no debe hacerse a partir de secuencias de aminoácidos como en la Reivindicación 7;
- el sistema de expresión de la Reivindicación 11 está definido por un resultado a alcanzar;
- la célula huésped de la Reivindicación 12 debe estar definida adicionalmente usando el número de depósito, que debe estar anexo a la solicitud.

b- i) En primer lugar, llamo la atención de la Examinadora sobre las limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, atendiendo a las

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

objeciones de claridad elevadas. En particular, las Reivindicaciones 1, 4, 5, 7, 9, 11 a 16 y 18 se eliminaron.

Adicionalmente, el anticuerpo anti IL-4 de la nueva Reivindicación 1 corresponde al anticuerpo reclamado en la antigua Reivindicación 2, literal a), el cual comprende un primer y un segundo dominio, cada uno de los cuales se encuentra definido por tres regiones hipervariables CDR, en las cuales se identifica para cada una la secuencia a la cual corresponde. Por ejemplo, el primer dominio presenta en secuencia tres regiones hipervariables (CDR1, CDR2 y CDR3), que tienen las secuencias Gly-Phe-Thr-Phe-Ser-Ser-Tyr-Ala-Met-His, Phe-Ile-Trp-Asp-Asp-Gly-Ser-Phe-Lys-Tyr-Tyr-Ala-Glu-Ser-Val-Lys-Gly y Glu-Gly-Ser-Trp-Ser-Pro-Asp-Ile-Phe.

De la misma forma, las nuevas Reivindicaciones 2 a 6, (correspondientes a las antiguas Reivindicaciones 3-a), 6, 8, 10 y 17), se han limitado de acuerdo con el alcance limitado de la nueva Reivindicación 1.

En conclusión, la nueva Reivindicación 1 reclama de manera apropiada un anticuerpo que contiene seis CDRs (tres CDRs del primer dominio y tres CDRs del segundo dominio) definidas específicamente por las secuencias correspondientes (su estructura). En consecuencia, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar el alcance de la presente invención.

4. a- i) La Examinadora señala que la patente WO 95/07301 (D1) afecta la novedad de la presente invención, y las patentes US5705154 (D2) y US2005/0226876 (D3) el nivel inventivo.

La Examinadora compara la Reivindicación 1 de la presente invención con los documentos del arte previo y encuentra que D1 divulga proteínas de fusión que presentan regiones complementarias que se unen específicamente a IL-4 humana, las cuales corresponden a anticuerpos quiméricos o humanizados que se unen al antígeno y presentan una constante de disociación igual o menor a 2×10^{-10} M, menor a la constante de disociación que alcanza el anticuerpo de la Reivindicación 1, por lo cual concluye que no reviste novedad.

En cuanto al nivel inventivo, la Examinadora argumenta que D2 divulga anticuerpos que se unen de manera específica al antígeno IL-4 humano, presentando varios anticuerpos, entre los que se

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

encuentran el anticuerpo 25D2, que exhibe una afinidad K_d de 1nM (1000 pM). La Examinadora señala que la única diferencia entre la presente solicitud y D2 es la mayor afinidad que presenta el anticuerpo aquí reclamado, pues exhibe un valor de K_d de 800pm, lo cual produce una mayor afinidad al antígeno y por ende, una mejora en la actividad del mismo. Sin embargo, dicha mejora en la afinidad de un anticuerpo, del cual se han divulgado diversas sustituciones aminoacídicas para las regiones CDRs, tal como lo presenta D2, es una actividad rutinaria para la persona medianamente versada en la materia, razón por la cual el anticuerpo de la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D2.

En cuanto a D3, la Examinadora señala que dicho documento revela un anticuerpo que se une a la P-selectina, cuyas regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentan una alta similitud (88-97%) con las regiones CDRs del anticuerpo aquí reivindicado, a pesar de que el antígeno blanco de los dos anticuerpos es diferente.

ii) La Examinadora argumenta que el Capítulo Descriptivo no presenta suficiente información respecto a los anticuerpos alternativos anti-IL-4 ensayados en los Ejemplos 2 a 6, puesto que únicamente se define la estructura (regiones variables de las cadenas ligera y pesada), pero no se suministra información respecto a la actividad, valores de afinidad, constantes de disociación, o potencial inhibidor de los mismos. De hecho, la Examinadora señala que no es posible determinar si dichos anticuerpos fueron ensayados y presentan actividad *in vitro* o *in vivo*. En conclusión, a la luz de la información proporcionada por el Capítulo Descriptivo, la persona medianamente versada en la materia no podría establecer de manera evidente si dichos anticuerpos se unen efectivamente a la IL-4, cuál es la diferencia en afinidad entre los mismos y si hay alguno preferente.

La Examinadora concluye que el Capítulo Descriptivo no cumple con los requisitos del artículo 28 de la Decisión 486.

b- i) En primer lugar y en relación con el arte previo citado por la Examinadora, llamo respetuosamente la atención sobre el hecho que D3 **no** puede ser tenido en cuenta como arte previo válido para la evaluación de la patentabilidad de la presente solicitud, puesto que dicho documento fue publicado el 13 de octubre de 2005, fecha posterior a las fechas de prioridad aquí reclamadas (GB0417301.9, GB0417302.7, GB0417303.5, GB0417304.3, GB0417305.0 y GB0417306.8 del 03 de agosto de 2004).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

ii) Ahora bien, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se establece claramente que la presente invención reclama un anticuerpo anti-IL-4 que contiene seis CDRs, tres CDRs en cada uno de los dos dominios (primer y segundo) que presentan las cadenas de aminoácidos descritas en la Reivindicación 1.

En este punto 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.¹ 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.² En el presente caso, habiendo limitado y caracterizado las secuencias de los anticuerpos de la Reivindicación 1 de la presente invención, es claro que D1 no enseña o sugiere un anticuerpo que presente los CDRs del primer y segundo dominio aquí reclamados, por lo que dicho documento **no** afecta la novedad de la presente solicitud.

iii) En cuanto a las objeciones de la Examinadora respecto al Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, y a la luz de las limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, me permito señalar que el Ejemplo 1, no mencionado por la Examinadora en el examen de fondo, describe de manera completa la producción del anticuerpo aquí reclamado y su actividad. A su vez, la actividad de los Ejemplos 2 a 6 se encuentra divulgada de manera apropiada en la Tabla 1 (página 34 del Capítulo Descriptivo), así como las secuencias a las cuales se hace referencia.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Capítulo Descriptivo divulga de manera suficientemente clara y completa la invención aquí reclamada, de tal forma que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla, cumpliendo adecuadamente con los requerimientos del artículo 28 de la Decisión 486.

iv) Por último, en cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito señalar que D2 (único documento que en la opinión de la Examinadora afecta dicho

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² 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>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

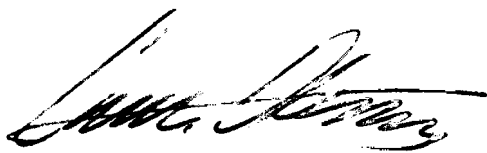
requerimiento) divulga una gran variedad de anticuerpos humanizados a partir del anticuerpo murino de partida 25D2. Los anticuerpos de D2 sufrieron una gran variedad de mejoras en cuanto a su afinidad y llegaron, eventualmente, a su mejor anticuerpo humanizado: h25D2-9. Este anticuerpo está perfilado para tener una actividad comparable a la actividad del anticuerpo murino inicial en un ensayo sobre la línea germinal épsilon (ver D1, columna 32, líneas 14 a 24).

En la respuesta a un examen de fondo de la Oficina de Patentes Europea (EPO) del solicitante de la patente D2, de fecha 5 de agosto de 1997 (adjunta a este memorial como Anexo 1), el anticuerpo murino de D2 tiene un K_d aparente de 1nM, mientras que de acuerdo con la Tabla 1 (página 34 del Capítulo Descriptivo) el anticuerpo aquí reivindicado (Ejemplo 1) presenta un $K_d=43pm$ (0.043nM), lo cual significa que el anticuerpo aquí reclamado presenta una mejora en la afinidad a la unión con su blanco de aproximadamente **23 veces** respecto al anticuerpo más cercano del arte previo.

Así, el anticuerpo de la presente invención exhibe efectos sorprendentemente superiores e inesperados, los cuales no están descritos, o siquiera sugeridos, en D2. Finalmente, y teniendo en cuenta que según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³, la invención aquí reivindicada goza de nivel inventivo.

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

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1: Respuesta de Schering Corporation a un examen de fondo de la EPO, para la solicitud de patente 95912620.2-2116, equivalente en Europa de la patente US5705154 (D2).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo anti-IL-4, el cual tiene un primer dominio que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1, CDR2, y CDR3, y un segundo dominio que comprende, en secuencia, las regiones hipervariables CDR1', CDR2', y CDR3', en donde:
 - a) la CDR1 tiene la secuencia de aminoácidos Gly-Phe-Thr-Phe-Ser-Ser-Tyr-Ala-Met-His;
 - b) la CDR2 tiene la secuencia de aminoácidos Phe-Ile-Trp-Asp-Asp-Gly-Ser-Phe-Lys-Tyr-Tyr-Ala-Glu-Ser-Val-Lys-Gly;
 - c) la CDR3 tiene la secuencia de aminoácidos Glu-Gly-Ser-Trp-Ser-Pro-Asp-Ile-Phe;
 - d) la CDR1' tiene la secuencia de aminoácidos Ser-Gln-Gly-Ile-Ser-Arg-Ala;
 - e) la CDR2' tiene la secuencia de aminoácidos Asp-Ala-Ser;
 - f) la CDR3' tiene la secuencia de aminoácidos Phe-Asn-Ser-Tyr-Pro-Ile.
2. Un anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual comprende un polipéptido de la SEC ID NO: 1 y un polipéptido de la SEC ID NO: 2.
3. Polinucleótidos aislados que codifican un anticuerpo de las Reivindicaciones 1 o 2.
4. Polinucleótidos aislados que comprenden un polinucleótido de la SEC ID NO: 5 y SEC ID NO: 6.
5. Un vector de expresión que comprende polinucleótidos de cualquiera de las Reivindicaciones 3 o 4.
6. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en asociación con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

J. A. D. CROPP M.A. (Cantab) C.Chem. M.R.S.C.
 S. D. RITTER M.A. (Cantab) M.Sc. (London)
 P. D. GARRATT M.A. (Oxon)
 M. C. MOIR B.Sc. (Eng.) C.Eng. Fd.Mech.E.
 P. D. COZENS M.A. (Cantab) Ph.D. (London) D.J.C.
 G. W. SCHLICH M.A. (Cantab)
 G. H. SMAGGASCALE B.Sc. (Hons)
 I. KAZI M.A. (Cantab)



MATHYS & SQUIRE

*Chartered Patent Attorneys
 European Patent Attorneys
 Registered Trade Mark Agents*

CONFIRMATION

100 GRAY'S INN ROAD LONDON WC1X 8AL
 TELEPHONE +44 (0)171-830 0000
 FACSIMILE +44 (0)171-830 0001
 EMAIL mail@mathys.demon.co.uk

Our ref: SDR/nmd/19269

VIA FACSIMILE

European Patent Office
 Erhardstrasse 27
 D-80298 Munchen
 Germany

5 August 1997

Dear Sirs,

European Patent Application No. 95912620.2-2116
SCHERING CORPORATION

We refer to the Communication under Article 96(2) EPC dated 5th February 1997 and request that examination should proceed on the basis of amended Claims 1-16 filed herewith. Amendments have been made on pages 4, 33 and 103 to 106 and retyped versions of these pages are enclosed. We are also enclosing manuscript amended copies of these pages so that the Examiner can readily appreciate precisely what amendments have been made. An amended version of page 11 is also enclosed.

The Examiner has referred back to the objections raised in the International Preliminary Examination Report and we would comment on the objections as follows:

Section VIII - Certain observations on the international application

Sub-Paragraph 1

Claim 1 now specifies that the claimed polypeptide comprises a variable region of a humanized monoclonal antibody that specifically binds to human IL-4, thus meeting the Examiner's objection.

Sub-Paragraph 2

The wording objected to by the Examiner has been eliminated from Claims 2 and 3, thus the Examiner's objection is now moot.

Continued..../2

11 08.08.97

26

- 2 -

European Patent Office
Erhardstrasse 27
D-80298 Munchen

5 August 1997

Sub-Paragraph 3

Apart from to page 11, the passages referred to by the Examiner do not require amendment and do not result in any lack of clarity. In this regard we draw the Examiner's attention to the fact that Claim 1 specifies a polypeptide comprising a variable region of a humanized monoclonal antibody and use of the term "comprising" makes it clear that the claimed polypeptide can include amino acid sequences in addition to the specified ones. The passages referred to by the Examiner provide examples of IL-4 binding compositions that include such additional sequences, e.g. fusion proteins.

Sub-Paragraph 4

The passage referred to has been deleted.

Section V - Reasoned statement under Article 35(2)

2. Citations and Explanations

The Examiner has referred to two prior art documents D1 and D2 and suggested that it would appear obvious to the skilled person to combine their disclosures when attempting to obtain humanized antibodies against humanized IL-4 and that the resulting antibodies would possess an improved binding infinity comparable to that of known rodent antibody 25D2.

We respectfully submit that the Examiner's conclusion is incorrect and in this regard we would point out that the claims are directed *inter alia* to polypeptides and humanized antibodies comprising specific amino acid sequences. In Claims 1, 2 and 4 the sequences are defined by reference to SEQ ID NOS. 70 and 79 and in Claim 3 by reference to SEQ ID NOS. 80 and 81.

Although it may be true that the cited references in combination might have permitted one of ordinary skill in the art to manufacture various humanized antibodies that could specifically bind to IL-4, it is quite wrong to suggest that he or she would have had a reasonable expectation that the specific sequences now claimed would have been arrived at in view of the methods disclosed in the prior art documents.

In other words, the mere fact that general methods for making humanized antibodies were known in the art, does not lead inevitably to particular specific sequences, far less the ones that are specified in Applicant's claims.

Continued..../3

11 08.08.97 2f

- 3 -

European Patent Office
Erhardstrasse 27
D-80298 Munchen

5 August 1997

As is clear from the specification, the initial grafting of the CDRs into the human framework to make starting antibody h25D2-1 substantially changed the variable sequences in the humanized antibody, compared to the sequences of the rodent antibody. Table 4 and the accompanying text of the specification show that the variable regions of antibody h25D2-1 have undergone further significant changes in the design and construction of high-affinity humanized antibody h25D2-9. It is of course the variable regions of this highly engineered antibody that are defined in SEQ ID NO: 70 and 79.

It must further be noted that Applicant did not merely following the framework adjustment methods of Adair *et al.* That is made abundantly clear in the paragraph bridging pages 51 and 52 of the specification, where it is stated that the analysis used differed from that of Adair *et al.* in that (a) all positions at which the sequence had been altered to the rodent residue to form h25D2-1 were excluded from further consideration, and (b) consensus subgroup residues were considered instead of overall consensus residues.

As for whether the cited reference could have led the ordinary skilled artisan to other products having substantially the same properties, it is submitted that for three principal reason the answer is no.

Firstly, the prior art of record, although presumably aware of the teachings the cited references, made humanized antibodies that specifically bound to human IL-4 that were not as effective as the present antibodies. Although the antibodies disclosed in the D2 reference were excellent and very useful in their own right, they did not have specific binding affinities for human IL-4 comparable to those of the antibodies of the present invention.

That is evident from Table 5 of the D2 reference, in which it is disclosed that the best of the humanized antibodies, antibody h25D2-1, had an apparent K_d of 4 nM, whereas the value of the starting rodent antibody 25D2 was 1 nM. In other words, the unmodified rodent antibody has an apparent K_d that was one-fourth that of the best of the prior art humanized antibodies.

In marked contrast, as is shown in Figure 2 of the instant specification and explained on page 12, lines 1-5, the antibodies of the present invention surprisingly have binding activity in a comparative binding assay for human IL-4 comparable to that of the starting rodent monoclonal antibody 25D2.

Secondly, as is also shown in Figure 2 and in the text at page 12, lines 6-13 the antibodies of the present invention surprisingly possess improved specific binding activity for human IL-4 a room temperature, compared to the best of the prior art antibodies, h25D2-1.

Continued..../4

N 08.08.97

28

- 4 -

European Patent Office
Erhardstrasse 27
D-80298 Munchen

5 August 1997

Finally, the humanized antibodies of this invention are further distinguished from the best antibodies of the prior art by a surprisingly increased expression in COS cells. As is explained at page 12, lines 17-20, the increased rate of expression was believed to be due to the properties of the antibody chains, i.e., the specific amino acid sequences.

The mere existence of generalized methods does not lead to specific sequences, and modifications of the prior art as discussed above were in any event used to make the antibodies of this invention. In view of the three surprising advantages the antibodies of the prior art -- markedly improved (a) binding affinity for human IL-4, (b) performance at room temperature, and (c) rate of expression in COS cells, the subject invention clearly involves an inventive step.

In view of the foregoing, it is clear that the "modification" of the procedures suggested by Adair *et al.* in D2 have indeed produced improved results that could not have been deduced from the cited prior art.

Section VII - Certain defects in the international application

The passages referred to have been amended in order to meet the Examiner's objection.

It is considered that having regard to the amendments proposed, this application complies with all requirements of the European Patent Convention and it is requested that a Communication under Rule 51(4) EPC should be issued at an early date. Alternatively should the Examiner consider that any minor matters are still outstanding it will be appreciated if he would telephone the undersigned concerning these. As an auxiliary request, the appointment of Oral Proceedings is requested should the Examiner otherwise consider refusing the application under Article 97 EPC.

Yours faithfully,



Stephen David Ritter
MATHYS & SQUIRE

EX 23
19. 08. 97