



No. 13-047147- -00007-0000

Fecha: 2014-11-25 16:31:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 13-047.147

Solicitud de Patente de Invención titulada: "MOLECULAS DE UNIÓN A 4-1BB"

Solicitante: PFIZER INC

Nuestra Ref.: P2013/000040

r Agudelo
s A. Parra
F. Acosta
és Rincón
a Guevara
Alvarado
Calderón
ricio Ávila
Dangond
ma Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Árias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Maritza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

RESPUESTA AL OFICIO No. 10822, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 035
DE FECHA 02 DE SEPTIEMBRE DE 2014
(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 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 originalmente el 08 de marzo de 2013.

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

- se reemplaza el término "aislado" por "recombinante" de las Reivindicaciones 1, 5 y 6, que encuentra soporte desde la línea 17 de la página 27 hasta la línea 1 de la página 28 del Capítulo Descriptivo.

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.

2. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1 a 6 no pueden ser consideradas una invención de acuerdo al artículo 15 (literal b) en tanto hacen referencia a anticuerpos humanos aislados, ya que éstos se encuentran en la naturaleza;
- la composición de la Reivindicación 7 no está definida en términos de sus componentes ni sus proporciones;

b- i) Primero que todo, llamo la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial. Así las cosas, me permito aclarar que la nueva Reivindicación 1 reclama un anticuerpo recombinante, o parte de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo, o parte de unión a antígeno: (a) una H-CDR1 como se expone en SEC ID N°: 29; (b) una H-CDR2 como se expone en SEC ID N°: 30; (c) una H-CDR3 como se expone en SEC ID N°: 31; (d) una L-CDR1 como se expone en SEC ID N°: 34; (e) una L-CDR2 como se expone en SEC ID N°: 35; y (f) una L-CDR3 como se expone en SEC ID N°: 36.

Adicionalmente, me permito aclarar que, tal y como aparece en el sustento del anticuerpo recombinante mencionado anteriormente:

““anticuerpo recombinante” se refiere a un anticuerpo que se prepara, expresa, crea o aísla por medios recombinantes”

Es evidente que la materia reclamada en la presente invención no corresponde a un aislamiento de la materia existente en la naturaleza. En particular, para profundizar aún más en cómo dicha modificación al preámbulo de las reivindicaciones sí debe ser considerada una invención, respetuosamente aclaro que los anticuerpos de las Reivindicaciones 1 a 6 fueron derivados de un Fab. Dicho Fab fue seleccionado de una biblioteca de fagos sobre la base de que éstos se unieran a 4-1BB durante dos rondas alternantes de cribado de las células que expresan la proteína 4-1BB humana y la proteína recombinante de fusión 4-1BB-IgG1Fc, seguido de la maduración de la afinidad mediante el uso de tecnología. Adicionalmente una mutación en el marco no-germinal en la cadena pesada y seis mutaciones en el marco no-germinal de la cadena ligera fueron revertidos a la secuencia germinal (como se puede evidenciar en los Ejemplos 1 a 3 del Capítulo Descriptivo). Así las cosas, los anticuerpos están perfectamente definidos por las secuencias de los anticuerpos ejemplificados.

Cohherentemente, la probabilidad de que los anticuerpos reclamados con las limitaciones de las secuencias referenciadas existan en la naturaleza (por ejemplo, en un humano) **es prácticamente cero**. En este sentido es absolutamente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia es capaz de reconocer que **es imposible** predecir la existencia de cualquier secuencia específica de un anticuerpo dentro de la vasta y amplia cantidad de posibles combinaciones de las secuencias germinales de anticuerpos, que además pueden comprender un sinnúmero de imprecisiones de unión, N-adiciones y mutaciones somáticas. Por medio de recombinación V(D)J, una secuencia de ácidos nucleicos que codifican para la región variable de cadena pesada de un anticuerpo está construida a partir de un gen V_H , un gen D, y un gen J, seleccionados desde cualquiera de aproximadamente 51 genes V_H , aproximadamente 25 genes D y aproximadamente 6 genes J, respectivamente.

Además, es importante tener en cuenta que una secuencia de ácido nucleico que codifica para la región variable de cadena ligera de un anticuerpo está construida a partir de un gen V_K o un gen V_λ y un gen J, seleccionado de cualquiera entre aproximadamente 40 genes V_K funcionales, aproximadamente 30 genes V_λ y aproximadamente 5 genes J, respectivamente. Es bien conocido en el arte que las uniones de los segmentos de los genes V, D y J son imprecisos, incluso con varios niveles de cortes en los segmentos terminales de los genes V, D y J. Asimismo, N-adiciones (adiciones de residuos aminoácidos por fuera de la plantilla) ocurren frecuentemente en los sitios de unión. Por lo tanto, la simple unión del mismo grupo de segmentos de genes V, D y J puede llevar a una extensa cantidad de productos de recombinación. Además, las secuencias de ácidos nucleicos construidas que codifican las secuencias de aminoácidos de la presente invención usualmente sufren una hipermutación somática en un proceso llamado maduración de la afinidad durante una respuesta inmune, lo que a su vez aumenta la diversidad de los anticuerpos potenciales resultantes. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no consideraría de forma razonable alguna que los anticuerpos, tal y como se definen mediante las secuencias de aminoácidos de las actuales reivindicaciones, existen en la naturaleza. Por lo tanto, y como lo demostré anteriormente, es evidente que la presente invención no es sencillamente el aislamiento de proteínas naturales y por el contrario corresponde a un producto **completamente artificial** (por lo demás, novedoso e inventivo), que **no** se encuentra ni se presenta de manera espontánea en la naturaleza y además requiere la intervención humana para su producción.

Así las cosas, considero superada la anterior objeción, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama materia considerada como una invención, ya que **no** se encuentra dentro de las disposiciones del Artículo 15 de la Decisión 486. De insistir en su posición en cuanto a que

la materia revinada no correspondería a una invención en términos del artículo 15 de la Decisión 483, solicito respetuosamente a la Examinadora proporcionar una referencia que demuestre la existencia espontánea en la naturaleza del anticuerpo recombinante de la presente invención.

ii) Teniendo en cuenta lo anterior, considero oportuno señalar que el análisis de novedad y nivel inventivo en el Oficio No. 10822 recayó únicamente en las composiciones de la Reivindicación 7. Por lo tanto, al haber demostrado que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 6 corresponde a un producto no natural conforme con los lineamientos del Artículo 14 de la Decisión 486, respetuosamente señalo que el Despacho no se ha pronunciado aún sobre la novedad y nivel inventivo de dicho producto de las Reivindicaciones 1 a 6 (Anticuerpos recombinantes).

iii) Respecto a la objeción de la Examinadora frente a la composición, sus ingredientes y proporciones, me permito resaltar que la Guía de la SIC establece que *“Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto”*¹ (negrilla y subrayado fuera de texto). Por lo tanto, la patentabilidad de estas composiciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo del anticuerpo que se encuentra en éstas, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que puedan contener. En otros términos, la Reivindicación 7 reclama una composición de un anticuerpo (cualquier composición) cuya característica técnica principal es que contiene el anticuerpo de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

Así las cosas, no puede olvidarse 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, un Capítulo Reivindicatorio puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y todas sus posibles modalidades, más no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Incluir elementos y condiciones específicas **no esenciales** en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, tales como las estrictamente ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección del concepto inventivo desarrollado.

iv) En conclusión, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que WO2005/035584 (D1) afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 7.

La Examinadora argumenta que D1 es el estado de la técnica más cercano en tanto éste divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de unión a H4-1BB y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Así entonces, considera que la diferencia entre la presente invención y D1 es que la presente comprende un anticuerpo de unión a un antígeno, y que dicha diferencia no lograr ningún efecto técnico inesperado. Consecuentemente, el problema técnico de la presente invención es “cómo proporcionar una composición farmacéutica alternativa a la divulgada en D1”. No obstante, D1 ya divulga composiciones que comprende un anticuerpo de unión a H4-1BB y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dichos anticuerpos pueden estar solos o junto a otros agentes útiles en tratamientos de cáncer y trastornos inmunes. Por lo anterior, la persona medianamente versada en la materia incluiría los ingredientes de la composición de la composición de D1 para así llegar al objeto de la presente invención, por lo que resulta obvia.

b- i) En primer lugar, respetuosamente llamo la atención de la Examinadora sobre el hecho que la Reivindicación 7 reclama una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o parte de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con las Reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ii) Respecto al arte previo citado por la Examinadora, me permito señalar que D1 divulga ciertos anticuerpos humanos 4-1BB anti-humana y parte de unión a antígeno de los mismos. Así entonces, entendiendo que la Reivindicación 7 es dependiente de la nueva Reivindicación 1, ésta contiene todas las características esenciales de la Reivindicación 1. Con base en este hecho, me permito señalar que la composición comprende un anticuerpo o parte de

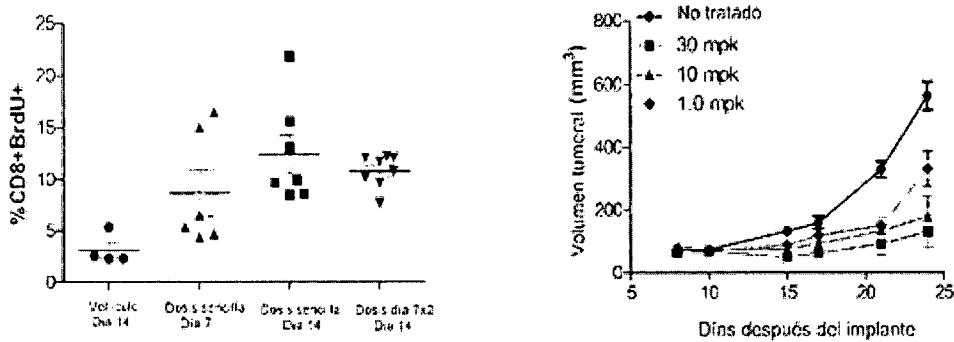
unión a antígeno del mismo, de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 6, que comprende específicamente las secuencias de los 6 CDR de dicho anticuerpo recombinante. De hecho, un aspecto absolutamente esencial del anticuerpo reclamado son sus seis secuencias de CDR únicas. En este orden de ideas, D1 no divulga ni mucho menos enseña composiciones que comprendan las características esenciales de la materia reclamada en la presente invención, es decir, de dichos anticuerpos recombinantes de la Reivindicación 1.

Aun así, me permito señalar que los anticuerpos de la presente invención se unen a la proteína 4-1BB humana en un lugar en donde existe competencia con el ligando de la proteína 4-1BB humana. Como demostraré a continuación, la presente invención muestra a lo largo del Capítulo Descriptivo que los anticuerpos de ésta compiten con un ligando en la unión de la quimera humana 4-1BB/IgG1 Fc, como se puede ver en el Ejemplo 6 y en la Tabla 8 del Capítulo Descriptivo. En contraste, D1 divulga anticuerpos que no compiten con la 4-1BB humana para unirse con el ligando. Por ejemplo, la página 24, líneas 9 a 10 de D1, señala que Mab 20H20.9-1IgG1 **no bloqueó la unión de CD137L** (también ver la Figura 8B y los ensayos de competencia en la página 21, línea 20 hasta la página 22, línea 12). Así las cosas, D1 hace un énfasis a lo largo de su Descripción sobre la importancia de la inhabilidad para bloquear la unión de 4-1BB con el ligando. Por ejemplo, dicha inhabilidad es citada como una de las actividades funcionales deseadas que llevaron a cambiar el Mab 20H4.9-IgG1 a una forma IgG5 (página 24, líneas 27 a 27). Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere anticuerpos anti-4-1BB que bloqueen la unión de 4-1BB a su ligando, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Adicionalmente, la presente invención también demuestra que los anticuerpos aquí divulgados tiene efectos antitumorales en ratones Knock-in de 4-1BB humano utilizando la línea celular de melanoma, como se encuentra descrito en el Ejemplo 9 y en la figura 7B del Capítulo Descriptivo, así:

“La eficacia antitumoral de MOR7480.1 se evaluó en ratones knock in de 4-1BB usando B16 - OVA/luc, una línea de melanoma que se ha obtenido por ingeniería genética para expresar el antígeno modelo de ovoalbúmina (OVA) y luciferasa (luc). Se implantaron un millón de células tumorales en el flanco de ratones knock in de 4-1BB. Se seleccionó aleatoriamente a los animales basándose en el tamaño de tumor cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 50-100 mm³ (generalmente 7-10 días después de inoculación del tumor) y se les suministró una inyección sencilla de la dosis indicada de mAb de 4-1BB. El tamaño del tumor se evaluó usando medición con calibrador de dos a tres veces por semana hasta el final del estudio. Los resultados se presentan en la Figura 7 panel B.”

Figura 7
Proliferación y eficacia antitumoral



Por el contrario, D1 no divulga ninguna evidencia sobre cómo dichos anticuerpos allí divulgados pudiesen tener este tipo de actividad antitumoral.

Por otra parte, la presente invención describe otras ventajas técnicas de los anticuerpos reclamados:

- a) los anticuerpos se unen a proteínas 4-1BB humanas y de simios cynomolgus con una alta afinidad y selectiva pero no se unieron a la proteína 4-BB de perro o rata (Página 104, líneas 19 a 22, Tabla 7 y figura 1,);
- b) los anticuerpos aquí reclamados se unen a células T humanas y activan la ruta de señalización NF-kB, lo que resultó en una producción de citosinas (IL2) mejorada (página 107, línea 18 hasta la página 111, línea 25, y figuras 2 y 3);
- c) el tratamiento de monos cynomolgus sanos con los anticuerpos de la presente en monos cynomolgus aumentó la proliferación entre linfocitos T de memoria central citotóxicos (Ejemplo 7 y Figura 5); y
- d) los anticuerpos de la presente invención fueron capaces de potenciar la expansión de leucocitos humanos como resulta evidente por el aumento de la proporción de linfocitos CD45+ humanos en la sangre periférica de ratones injertados.

Por consiguiente, no solamente la presente invención comprende nuevos anticuerpos y composiciones que los comprenden, así como las respectivas partes de unión a antígeno, sino que además difieren de aquellos divulgados y sugeridos en D1 tanto en sus características esenciales estructurales como en su epítipo, y como en el hecho de tener otras ventajas

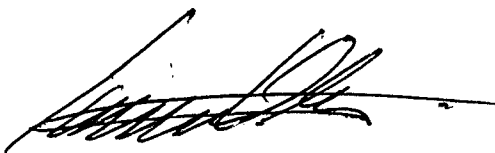
adicionales, que evidentemente tampoco se encuentran sugeridas o motivadas en el arte previo citado por la Examinadora

En este sentido, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química [biotecnología] tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un uso o efecto sorprendente.² Por tales razones, es claro que en el presente caso, no sólo las características estructurales de los anticuerpos y por tanto la composición reclamada es inesperada, sino también que los efectos técnicos logrados por las mismas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. Por consiguiente, la Reivindicación 7 es inventiva sobre D1.

De acuerdo con mis argumentos anteriormente presentados respecto a la novedad y nivel inventivo de las composiciones que contienen anticuerpos recombinantes de la presente invención y los anticuerpos como tal, considero respetuosamente que, en caso de ser necesario, el Despacho se pronuncie sobre este aspecto en un nuevo examen de fondo, dentro del trámite administrativo ordinario.

4. 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 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

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;

² Manual Andino de Patentes, ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1. Páginas 82.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo recombinante, o parte de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo, o parte de unión a antígeno:
 - (a) una H-CDR1 como se expone en SEC ID N°: 29;
 - (b) una H-CDR2 como se expone en SEC ID N°: 30;
 - (c) una H-CDR3 como se expone en SEC ID N°: 31;
 - (d) una L-CDR1 como se expone en SEC ID N°: 34;
 - (e) una L-CDR2 como se expone en SEC ID N°: 35; y
 - (f) una L-CDR3 como se expone en SEC ID N°: 36.
2. El anticuerpo o parte de unión a antígeno de acuerdo con la Reivindicación 1 comprendiendo dicho anticuerpo o parte de unión a antígeno una secuencia de aminoácidos de región V_H como se expone en SEC ID N°: 43.
3. El anticuerpo o parte de unión a antígeno de acuerdo con la Reivindicación 1 comprendiendo dicho anticuerpo o parte de unión a antígeno una secuencia de aminoácidos de región V_L como se expone en SEC ID N°: 45.
4. El anticuerpo o parte de unión a antígeno de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos de región V_H como se expone en SEC ID N°: 43 y una secuencia de aminoácidos de región V_L como se expone en SEC ID N°: 45.
5. El anticuerpo recombinante, comprendiendo dicho anticuerpo una secuencia de aminoácidos de cadena pesada como se expone en SEC ID N°: 44 y comprendiendo adicionalmente una secuencia de aminoácidos de cadena ligera expuesta en SEC ID N°: 46, con la condición de que el resto de lisina C-terminal de SEC ID N°: 44 esté opcionalmente ausente.
6. El anticuerpo aislado de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que es un IgG2.
7. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o parte de unión a antígeno del mismo, de acuerdo con las Reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
