

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-032752- -00007-0000

Fecha: 2012-08-30 16:16:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-DOMANTIS LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES MONOVALENTES PARA EL ENLACE DE CD40L Y MÉTODOS DE USO".-Clase C07K 16/28.-Expediente número 07-032.752-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 18 de Abril de 2012, así como a mi solicitud de plazo del 6 de Julio del mismo año.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **05978**, con respecto a la Claridad y Concisión del capítulo reivindicatorio y presencia en el mismo de materia relacionada con usos, así como también con el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

(i) En relación al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el señor Examinador afirma que varias de sus reivindicaciones no definen la materia reclamada a través de sus características técnicas esenciales.

En este mismo sentido, señala el señor Examinador que algunas de las reivindicaciones están caracterizadas a través de resultados a alcanzar y características que no definen por completo la estructura del polipéptido reclamado.

Tomando en consideración estos señalamientos, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada el objeto de la presente invención e identificar con mayor claridad sus características técnicas novedosas e inventivas.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada,

toda vez que se está restringiendo el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

Reivindicación 1: Corresponde a parte de la materia contenida en las reivindicaciones 1, 3, 4, 44 y 52 actualmente presentadas.

Con respecto a la reivindicación 1 ahora modificada me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que esta reivindicación ahora reclama un polipéptido de anticuerpo *per se*, para el cual se han definido las características estructurales que se refieren a los polipéptidos de anticuerpo de las realizaciones preferidas de la invención. Particularmente, la reivindicación 1 ahora especifica que el polipéptido de anticuerpo reclamado es un polipéptido de dominio variable sencillo con una secuencia de aminoácidos que es al menos 80% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 26 y que comprende las CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID No. 26.

Así las cosas, la nueva reivindicación 1 ahora reclama de manera completamente clara y concisa el polipéptido de anticuerpo objeto de la invención a través de sus características técnicas estructurales que lo diferencian del estado del arte.

Como consecuencia de las modificaciones ya mencionadas para la reivindicación 1, las demás reivindicaciones han sido modificadas de conformidad a fin de mantener la congruencia del capítulo reivindicatorio. En este sentido, las nuevas reivindicaciones 2 a 15 del capítulo reivindicatorio ahora modificado corresponden a algunas de las reivindicaciones actualmente presentadas o parte de la materia contenida en las mismas, tal como se muestra a continuación:

Reivindicaciones 2 a 5: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 5 a 7 y 10 actualmente presentadas, las cuales han sido modificadas en su preámbulo para hacer referencia al polipéptido de anticuerpo, de conformidad con los cambios realizados en la reivindicación 1.

Reivindicaciones 6 a 10 y 11: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 22 a 26 y 33 actualmente presentadas, en las que el único cambio realizado es ajustar sus dependencias de conformidad con la nueva numeración.

Reivindicaciones 12 y 13: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 37 y 38 actualmente presentadas, las cuales han sido modificadas a la luz de los cambios realizados en la reivindicación 1.

Reivindicación 14: Corresponde a la reivindicación 40 actualmente presentada, en donde se han ajustado sus dependencias de conformidad con la nueva numeración.

Reivindicación 15: Corresponde a la reivindicación 65 actualmente presentadas, la cual ha sido modificada de acuerdo con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1.

Además, me permito manifestar que se han ajustado las dependencias del capítulo reivindicatorio de conformidad con la nueva numeración ahora dada.

Finalmente, me permito señalar que las reivindicaciones 2, 8, 9, 11 a 21, 27 a 32, 34 a 36, 39, 41 a 43, 45 a 51, 53 a 64 y 66 a 76 han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **15 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa al polipéptido de anticuerpo de las realizaciones preferidas de la presente invención.

En vista de lo anterior, para la persona versada en la materia será completamente claro que el capítulo reivindicatorio queda ahora limitado a la reclamación de un polipéptido de anticuerpo que comprende un "polipéptido de dominio variable sencillo".

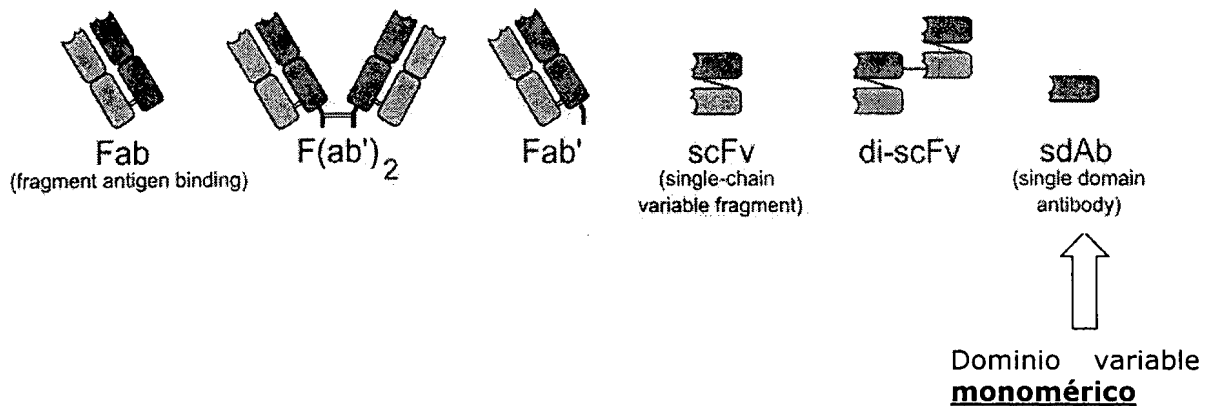
En este sentido, el término "polipéptido de dominio variable sencillo" se encuentra definido en la página 34 del texto de la descripción actualmente presentado para la solicitud, en donde se señala que:

*"La frase "polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo" abarca no solamente un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo, sino también polipéptidos más grandes que comprenden **un monómero de una secuencia de polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo**. Un "anticuerpo de dominio" o "dAb" es equivalente a un "polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo" según el término se usa aquí. **Con respecto a un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo, el enlace a antígeno, p.e., CD40L, es mediado por el dominio V de inmunoglobulina sencillo sin un requerimiento de un dominio V complementario.***

De acuerdo con la invención, se entiende que los términos "polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo", "dominio variable sencillo de anticuerpo", "dominio variable de anticuerpo sencillo", y "dominio variable de inmunoglobulina sencillo" son equivalentes." (resaltado fuera de texto)

A la luz de esta definición, para la persona versada en la materia saltara a la vista que los polipéptidos de anticuerpo ahora reclamados por la presente solicitud son aquellos que comprenden una secuencia de dominio variable sencilla de inmunoglobulina, **que es monomérica** (o "anticuerpo de dominio").

En conexión con lo anterior, a manera de ejemplo, en la figura esquemática que se presenta a continuación, en donde se muestran diferentes tipos de polipéptidos de anticuerpo, solo el anticuerpo de dominio variable sencillo (que se encuentra a la derecha) caería dentro del alcance de las reivindicaciones ahora modificadas ya que este sería el único polipéptido que comprende una secuencia de dominio variable sencilla de inmunoglobulina que sería monomérica, es decir que *no tiene una secuencia de dominio variable complementaria*, en cambio todos los demás polipéptidos de anticuerpos allí mostrados están compuestos de dímeros de un dominio variable V_H acoplado con un dominio variable V_L .



Por lo tanto, las reivindicaciones tal como han sido ahora modificadas no abarcan polipéptidos de anticuerpo tales como fragmentos de Fab, F(ab')₂, Fab', y scFv.

Sumado a lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que el capítulo reivindicatorio modificado, que se adjunta al presente memorial, requiere que el polipéptido de anticuerpo además comprenda las tres CDRs del anticuerpo de dominio variable sencillo de SEQ ID No. 26.

Asimismo, es de resaltar que los inventores de la presente solicitud han encontrado de manera sorprendente que los dominios variables que se enlazan al mismo epítopo que el anticuerpo de dominio variable sencillo de SEQ ID No. 26 ("DOM8-24") exhiben una afinidad por CD40L inesperadamente alta y son capaces de retener el antagonismo funcional de CD40/CD40L (véase el Ejemplo 7 de la memoria descriptiva de la solicitud).

En consecuencia, queda claramente establecido que **la materia reclamada por la solicitud en estudio en el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial, se refiere a polipéptidos de anticuerpo que son monovalente para el enlace a CD40L que inhiben el enlace de CD40L a CD40, en donde dichos polipéptidos de anticuerpo comprenden un polipéptido de dominio variable sencillo con una secuencia de aminoácidos igual a o al menos con 80% de**

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

similitud a la SEQ ID No. 26 y que además tienen las tres CDRs de la SEQ ID No. 26. En otras palabras, tales polipéptidos de anticuerpo de dominio variable sencillo objeto de la presente solicitud son un dominio variable monomérico que por lo tanto no tiene una secuencia de dominio variable complementario.

(ii) En vista de lo anterior, me permito manifestar que queda totalmente superada la objeción presentada por el señor Examinador frente a las reivindicaciones 13, 14, 37-53 y 53 a 62, en cuanto a la necesidad de caracterizar el polipéptido de anticuerpo reclamado a partir de su estructura completa, toda vez que de conformidad con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la reivindicación 1 ha sido limitada a polipéptidos definidos por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 26 y que además requieren la presencia de todas las tres CDRs de la SEQ ID No. 26, quedando así caracterizada la estructura de los polipéptidos reclamados de manera clara y concisa.

Más aún, dicha objeción frente a las reivindicaciones 53 a 62 y otras tantas antes mencionadas, queda superada toda vez que estas reivindicaciones han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, tal como se expuso anteriormente.

(iii) Por otro lado, en relación con la objeción presentada por el señor Examinador frente a las reivindicaciones 14, 32, 37-58 y 62, en cuanto a que la definición de las variantes del polipéptido del anticuerpo deben realizarse indicando las modificaciones específicas realizadas y las secuencias usadas, me permito manifestar que:

En primer lugar, varias de las reivindicaciones mencionadas por el señor Examinador ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio ahora modificado toda vez que este fue restringido a los polipéptidos de anticuerpo que conforman las realizaciones preferidas de la invención, tal como se mencionó anteriormente.

Ahora bien, vale la pena resaltar una vez más que el capítulo reivindicatorio ahora modificado ha sido restringido a los polipéptidos de la invención que se encuentran enmarcados únicamente por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 26, ya sea porque son idénticos a la misma o difieren de ella en no más de 25 posiciones de aminoácido y tiene una secuencia que es al menos 80% homóloga; y que además tienen las 3 CDRs de dicha secuencia. Tales limitaciones ahora realizadas a la reivindicación 1 le permiten a la persona versada en la materia establecer sin ambigüedad el alcance de la presente solicitud.

Sumado a lo anterior, me permito manifestar que impedir la inclusión de porcentajes de identidad a una secuencia dada para caracterizar un polipéptido de anticuerpo (como lo manifiesta el señor Examinador en su Concepto Técnico ya mencionado), resultaría en una limitación injusta para la presente solicitud en virtud de las limitaciones realizadas al capítulo reivindicatorio.

A este respecto es necesario señalar que como es conocido por la persona versada en la materia, es un principio bien aceptado en el campo de las patentes que la mayoría, si no es que todas, las reivindicaciones de una solicitud corresponden a generalizaciones racionales de uno o más ejemplos particulares contenidos en la descripción. Así, el alcance permisible de una generalización es una materia que el Examinador debe juzgar en cada caso particular a la luz del estado del arte revelado. Por lo tanto, para una invención que abre un campo completamente nuevo frente al estado del arte, es ajustado a la práctica en patentes que se le conceda un mayor grado de generalización en las reivindicaciones que una solicitud que se relaciona con avances en una tecnología conocida.

En este mismo sentido, también es sabido que un enunciado justo de una reivindicación es aquel que no es muy amplio de manera que vaya más allá de la invención, pero que tampoco es demasiado restringido de manera tal que prive al solicitante de una retribución justa por las revelaciones de su invención. Es así como al solicitante se le debe permitir cubrir dentro del capítulo reivindicatorio todas las modificaciones obvias de, y equivalentes a, la materia que ha sido descrita dentro de la memoria descriptiva de la solicitud. De manera particular, si es razonable predecir que todas las variantes cubiertas por las reivindicaciones tienen las propiedades que el solicitante les atribuye en la descripción, se le debe permitir extender sus reivindicaciones de conformidad.

Consecuentemente, dado que la presente solicitud **es la primera en proporcionar** anticuerpos de dominio sencillo que inhiben la actividad de CD40L, me permito manifestar que una limitación de las reivindicaciones únicamente a aquellos anticuerpos específicamente revelados en la descripción de la solicitud constituiría una limitación injusta de la invención toda vez que para la persona versada en la materia sería obvio que un gran número de variantes de dichos anticuerpos específicamente revelados también podrían tener propiedades inhibitorias de CD40L.

Por lo tanto, dado que el solicitante ha limitado el capítulo reivindicatorio a polipéptidos de anticuerpo de secuencia igual o al menos 80% similar al polipéptido revelado de SEQ ID No. 26, como se expuso anteriormente, la persona versada en la materia comprenderá que sería un procedimiento rutinario identificar polipeptidos de anticuerpo que tengan al menos 80% de identidad a la secuencia de los anticuerpos ejemplificados y que sean capaces de inhibir la actividad de CD40L. Además, resultará también evidente que sería razonable predecir que los polipéptidos que tienen 80% o más identidad a los polipéptidos de los ejemplos de la presente solicitud tendrían, al menos en parte, la misma función.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Queda entonces completamente claro que el no poder incluir la caracterización del polipéptido de anticuerpo por medio de su porcentaje de identidad con la secuencia de SEQ ID No. 26 constituiría una limitación injusta al objeto de la presente solicitud, dado que un competidor podría usufructuar un polipéptido de anticuerpo que consistiera de la SEQ ID No. 26 con sustituciones conservativas, de las que se esperaría no alteraran la función del polipéptido, lo cual correspondería a una secuencia con un porcentaje de identidad menor al 100% de la secuencia de SEQ ID No. 26 que estaría fuera del alcance de la presente solicitud (si se eliminara de la nueva reivindicación 1 la caracterización por el porcentaje de identidad de al menos 80% de homología a la secuencia de SEQ ID No. 26) pero que seguiría proporcionando un polipéptido de anticuerpo que es monovalente para el enlace a CD40L que inhibe el enlace de CD40L a CD40, y el cual habría sido obtenido gracias precisamente al aporte revelado por esta solicitud. En otras palabras, el no caracterizar el polipéptido de anticuerpo a través de un porcentaje de identidad con la secuencia de SEQ ID No. 26 dejaría sin protección materia que podría ser obtenida de manera obvia por un competidor a partir de las enseñanzas de la presente solicitud.

(iv) Por otro lado, me permito manifestar que la objeción presentada por el señor Examinador en cuanto a que varias de las reivindicaciones caracterizan el polipéptido reclamado por un resultado a alcanzar, queda totalmente superada toda vez que el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial caracteriza el polipéptido de anticuerpo solo por medio de sus características estructurales.

(v) Las objeciones presentadas por el señor Examinador frente a las reivindicaciones 64 y 73 a 76 actualmente presentadas quedan totalmente superadas toda vez que estas reivindicaciones han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado, tal como se expuso anteriormente.

(vi) Por último, la objeción presentada por el señor Examinador frente a la reivindicación 65 actualmente presentada, que corresponde a la reivindicación 15 del capítulo reivindicatorio ahora modificado, queda totalmente superada en virtud de la modificación realizada a esta reivindicación.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio ahora modificado es totalmente claro y conciso, superando totalmente las objeciones que en este sentido fueron presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico antes referenciado, y ajustándose así totalmente a lo establecido por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. PRESENCIA DE MATERIA RELACIONADA CON USOS DENTRO DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

A este respecto me permito señalar que la objeción presentada por el señor Examinador frente a la presencia de usos en las reivindicaciones 1 a 12 y 63 actualmente

presentadas queda totalmente superada en virtud de las modificaciones ahora realizadas al capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio ahora modificado solo hace referencia a materia patentable y no hace referencia a usos con lo cual se ajusta completamente a las disposiciones de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos WO 01/68860 **(D1)**, Brams P. et al., "A humanized anti-human CD154 monoclonal antibody blocks CD154-CD40 mediated human B cell activation", International Immunopharmacology, Vol. 1, pp. 277-294 **(D2)** y Muyldermans S., "Single domain camel antibodies: current status", Reviews in Molecular Biotechnology, Vol. 74, pp. 277-302 **(D3)**.

Con respecto a las reivindicaciones 13, 64 y 68 actualmente presentadas, el señor Examinador asegura que "a partir de la información divulgada por D1 y D3 le permitiría a la persona del oficio desarrollar la invención reclamada en la solicitud."

Adicionalmente, también manifiesta el señor Examinador que "el polipéptido y la composición de la invención resulta obvio frente a la información divulgada en D2."

Sobre estos particulares me permito señalar que existen diferencias significativas entre los polipéptidos objeto de la presente solicitud y la materia revelada en los documentos citados por el señor Examinador, diferencias que son aún más evidentes en virtud de las modificaciones ahora realizadas en el capítulo reivindicatorio, las cuales hacen que la persona versada en la materia no pudiera de ninguna manera obtener los polipéptidos de anticuerpo reclamados partiendo de las enseñanzas de dichos documentos, tal como me permito exponer a continuación.

5.1. Nivel inventivo de la solicitud frente a la combinación de las enseñanzas de los Documentos WO 01/68860 (D1) y Muyldermans S., "Single domain camel antibodies: current status", Reviews in Molecular Biotechnology, Vol. 74, pp. 277-302 (D3)

En primer lugar, el señor Examinador manifiesta que el documento D1 revela el anticuerpo ABI793 de unión a CD40L, el cual antagoniza la unión de CD40 y CD40L. Además, añade que dicho documento también revela que tal anticuerpo puede ser un dominio variable sencillo de cadena pesada (y por lo tanto, monovalente).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En vista de lo anterior el señor Examinador sostiene que la diferencia entre D1 y los polipéptidos reclamados por la solicitud en cuestión es que D1 no enseña la configuración específica del anticuerpo monovalente con un dominio variable sencillo de cadena pesada.

Además, señala el señor Examinador que el problema técnico solucionado por la presente solicitud es proporcionar un anticuerpo contra CD40L de dominio sencillo.

Por otro lado, en el mencionado Concepto Técnico emitido por ese Despacho se sostiene que el documento D3 enseña que:

- (1) La estructura de los anticuerpos de dominio sencillo es conocida;
- (2) Anticuerpos de dominio sencillo tienen la misma afinidad por sus antígenos que el anticuerpo completo correspondiente; y
- (3) Anticuerpos recombinantes con una afinidad por diferentes antígenos ya habían sido desarrollados.

En consecuencia, señala el señor Examinador que tales enseñanzas en combinación con la sugerencia de D1 para desarrollar anticuerpos de dominio sencillo harían obvios los anticuerpos reclamados por la solicitud en trámite. Esencialmente, el señor Examinador argumenta que habría sido un ejercicio rutinario producir dominios de anticuerpos de los anticuerpos completos anti-CD40L de D1, utilizando la metodología descrita en D3.

En respuesta a estos señalamientos, me permito manifestar que los polipéptidos de anticuerpo que ahora son objeto de la presente solicitud, tal como se reclaman en el capítulo reivindicatorio que se adjunta al presente memorial, no podrían ser obtenidos de manera obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 por las siguientes razones:

En primer lugar, me permito señalar que de la lectura atenta del documento D1 se evidencia que tal documento revela anticuerpos monoclonales anti-CD154 humano y sus usos en medicina. Además, las reivindicaciones de dicho documento están dirigidas a reclamar moléculas de unión a CD154 definidas por referencia a las secuencias de aminoácidos de las CDRs de un anticuerpo monoclonal ejemplificado, designado como ABI793 (ver los ejemplos de D1).

En conexión con lo anterior, la persona versada en la materia reconocerá que D1 solo contiene una muy breve referencia a anticuerpos de dominio sencillo en la página 3, líneas 5 a 7.

Sin embargo, salta a la vista que D1 es completamente silencioso en cuanto a cómo podrían hacerse anticuerpos de dominio sencillo contra CD154. El hecho de que un

anticuerpo monoclonal con una especificidad deseada puede ser aislado, tal como ABI793, esto no conlleva inevitablemente a que D3 enseñe como pueden ser obtenidos dominios de anticuerpo (sin hablar de aquellos que cumplen los requerimientos de los reclamados por la presente invención tal como ha sido modificada).

Ahora bien, me permito señalar que es un principio aceptado que **las revelaciones del estado del arte solo pueden afectar la patentabilidad de una solicitud si este revela suficiente información como para que la invención pudiera ser obtenida de manera obvia por una persona medianamente versada en la materia, cuando combina tales revelaciones con sus conocimientos generales.**

En conexión con lo anterior, el señor Examinador cita el documento D3 como evidencia de que los métodos para producir dominios de anticuerpos son bien conocidos en el estado del arte. Sin embargo, el sugerir, tal como lo hace el señor Examinador, que la producción de un fragmento de anticuerpo monovalente de un anticuerpo intacto es un ejercicio trivial es una clara mal interpretación.

En este sentido, me permito señalar que el estado del arte debe ser evaluado por la persona versada en la materia como si se encontrara en la fecha de prioridad de la solicitud bajo estudio, frente a lo cual me permito manifestar que para la fecha de prioridad de la presente solicitud (Septiembre de 2004) no era ni rutinario ni trivial hacer dominios de anticuerpos funcionales que antagonizaran la actividad de CD40L.

De hecho, para la fecha de prioridad de la presente solicitud la investigación en el campo de dominios de anticuerpo estaba todavía en sus inicios en comparación con la investigación bien establecida en el campo de anticuerpos monoclonales (intactos). Tan es así, que varios de los documentos citados en la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional, realizada para la correspondiente Solicitud Internacional PCT/GB2005/003562, fueron publicados muy pocos años antes que la fecha de prioridad de la solicitud en estudio, véanse por ejemplos los documentos D6 a D9 allí citados.

Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría visto como un ejercicio de rutina la producción de dominios de anticuerpo, de la misma manera como se habría hecho para la producción de anticuerpos monoclonales (que habían sido bien conocidos por 30 años), toda vez que los dominios de anticuerpo representaron un nuevo campo de investigación que recientemente comenzó a ser explorado y explotado.

Además, simplemente porque un anticuerpo monoclonal intacto podría unirse específicamente y antagonizar la actividad de CD40L, esto no conduce inevitablemente a que un fragmento mucho mas pequeño de un mAb progenitor específico también se **uniría a** (dejando de lado la unión específica) y **antagonizaría** la actividad de CD 40L.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En conexión con lo anterior, me permito señalar que la diferencia entre la actividad de unión y el antagonismo es muy importante toda vez que para la persona versada en la materia será claro que nada conduce inevitablemente a que un anticuerpo, o fragmento del mismo, que se une a CD40L antagonizará también su actividad, dado que tal antagonismo solo ocurrirá si la unión del anticuerpo o fragmento del mismo a CD40L interfiere con la capacidad del ligando a unirse a CD40.

A este respecto, la persona versada en la materia solo necesita tener en consideración que un anticuerpo monoclonal intacto tiene la ventaja de un efecto de avidéz proporcionado por los dos sitios de unión para el blanco, y que en cambio un dominio de anticuerpo, o fragmento de Fab para tal caso, solo tiene un sitio de unión, y por lo tanto no tiene tal ventaja de la avidéz, para comprender que un dominio de anticuerpo derivado de un anticuerpo monoclonal conocido puede incluso no unirse específicamente al mismo blanco que su anticuerpo intacto progenitor, dejando de lado el antagonismo.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que un anticuerpo monoclonal intacto es considerablemente más grande que un dominio de anticuerpo, y por lo tanto tiene un potencial mucho mayor para interferir las propiedades de unión del antígeno. Por ejemplo, un anticuerpo monoclonal intacto puede interferir por medio de interferencia estérica (causada por su gran tamaño) con las propiedades de unión de un antígeno en vez de por medio de una unión directa a la región del antígeno involucrada en la unión a otra unidad.

Tales propiedades de interferencia estérica son poco probables que sean compartidas por un dominio de anticuerpo toda vez que este tiene un tamaño de menos de diez veces el tamaño del anticuerpo monoclonal intacto (una molécula de IgG intacta es generalmente de 150 kD mientras que los dominios variables son generalmente de 11 a 15 kD).

De hecho, la persona versada en la materia reconocerá que un dominio de anticuerpo derivado de un anticuerpo monoclonal intacto puede inclusive no unirse al mismo antígeno, dejando una vez más de lado las consideraciones en relación con la unión específica al mismo antígeno y el antagonismo de su función).

En conexión con lo anterior, es un principio aceptado que **para que una invención sea considerada obvia, la persona versada en la materia con base en el estado del arte debería estar motivada a tratar de hacer lo que la invención en estudio enseña y que tuviera una razonable expectativa de éxito en ello**. Solo si las dos condiciones anteriores se cumplen se considera que una solicitud carece de nivel inventivo.

Adicionalmente, me permito señalar que el aspecto principal del segundo elemento del análisis de nivel inventivo es determinar si la persona versada en la materia habría tenido una expectativa razonable de éxito. En este sentido, vale la pena resaltar que el hecho que una medida particular pudiera ser un área de interés para explorar (tal como tratar la generación de anticuerpos de dominio sencillo inhibidores de CD40L), no implica que hubiera una "expectativa razonable de éxito". En otras palabras, una expectativa razonable de éxito no debe ser confundida con una "esperanza de éxito" razonable.

Así, para el caso que nos ocupa, existe un número de factores que impedirían que la persona versada en la materia tuviera una expectativa razonable de éxito, las cuales se expondrán a continuación:

En primer lugar, es importante resaltar que el campo de la producción y uso de dominios de anticuerpo estaba en sus inicios para la fecha en la que fue desarrollada la presente solicitud, en comparación con la investigación bien establecida en el campo de anticuerpos monoclonales.

Además, la persona versada en la materia comprenderá que el hecho de que un anticuerpo monoclonal intacto pueda unir y antagonizar la actividad de CD40L, esto no conduce de manera obvia a que fragmentos mucho mas pequeños de un mAb progenitor específico (tal como un dominio de anticuerpo) también uniría y antagonizaría la actividad de CD40L.

En este sentido, me permito señalar los datos que se adjuntan al presente memorial (Apéndice 1) los cuales comparan un anticuerpo monoclonal (el anticuerpo monoclonal anti-TNF α (HUMIRATM)) con un dominio variable sencillo de cadena ligera de HUMIRATM. Dicho estudio muestra que el dominio VL (D2E7 Vk) no retuvo la actividad del anticuerpo (o inclusive ni una parte sustancial de la misma); de hecho, el dominio VL produjo resultados comparables a un dominio variable sencillo (dAb) que no fue específico para TNF α . Aunque en este ejemplo el anticuerpo monoclonal progenitor tuvo una especificidad de unión a antígeno para TNF α en vez de para CD40L, es evidente que las mismas dificultades e incertidumbres pueden existir independientemente del antígeno.

Por lo tanto, para tratar de producir un dominio de anticuerpo funcional a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, la persona versada en la materia se vería forzada a hacer un numero excesivo de anticuerpos monoclonales de antígeno específico progenitores y tomar cada uno por separado a fin de ensayar los dominios variables individualmente. Así, dicha persona necesitaría encontrar un dominio variable que enlazara el antígeno requerido y entonces descartar aquellos que no tienen una porción sustancial de la afinidad del anticuerpo monoclonal progenitor. Habiendo identificado un anticuerpo de dominio variable que retuviera las propiedades de unión de anticuerpo del anticuerpo progenitor intacto, la persona versada en la materia necesitaría entonces

ensayar para verificar si el dominio de anticuerpo seleccionado también podría antagonizar la actividad de CD40L.

Este tipo de ejercicio sería prácticamente fútil y pondría a la persona versada en la materia bajo una carga enormemente grande de ensayos a realizar sin que tenga certeza alguna que obtendrá resultados favorables.

Como consecuencia, una persona versada en la materia no habría tenido nada más que una esperanza de éxito en la producción de una variable de anticuerpo de los anticuerpos progenitores anti-CD40L revelados en D1. Y por lo tanto, dado que el tener una mera esperanza de éxito no constituye una expectativa razonable de éxito necesaria para volver obvia la materia del capítulo reivindicatorio ahora modificado, queda claramente establecido que la materia que ahora reclama el capítulo reivindicatorio que se adjunta al presente memorial, conlleva nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de D1 y D3.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio ahora modificado gozan de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 citados.

5.2. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del documento Brams P. et al., "A humanized anti-human CD154 monoclonal antibody blocks CD154-CD40 mediated human B cell activation", International immunopharmacology, Vol. 1, pp. 277-294 (D2)

Ahora bien, con respecto al documento D2 el señor Examinador señala que *"la diferencia entre el polipéptido reclamado en la solicitud y D2 esta dado por la secuencia aminoácida específica de la región variable."*

A esto añade que *"teniendo en cuenta que el polipéptido de la solicitud es definido por múltiples secuencias (SEQ No. 7-82, y SEQ No. 246-360) desde 85% de identidad, dicha diferencia entre D2 y el polipéptido de la solicitud resulta sutil, inclusive frente a la SEQ No. 26 que corresponde a DOM8-24."*

Concluyendo el señor Examinador de esta forma que el polipéptido y la composición de la invención resultan obvios frente a la información divulgada en D2.

En respuesta a estos señalamientos, me permito manifestar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, **la materia reclamada por la solicitud en estudio en el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial, tal como se expuso anteriormente, se refiere a polipéptidos de anticuerpo que son monovalentes para el enlace a CD40L que inhiben el enlace de CD40L a CD40, en donde dichos polipéptidos de anticuerpo comprenden un polipéptido de domino variable sencillo con una secuencia de aminoácidos igual**

a o al menos con 80% de similitud a la SEQ ID No. 26 y que además tienen las tres CDRs de la SEQ ID No. 26. Dicho en otras palabras, tales polipéptidos de anticuerpo de dominio variable sencillo que se reclaman en la solicitud en trámite son un dominio variable monomérico que por lo tanto no tiene una secuencia de dominio variable complementario.

En contraste con las enseñanzas de la presente solicitud, el documento D2 se refiere, tal como lo señala el señor Examinador, **a un fragmento Fab'1** del anticuerpo humanizado anti-CD154 con afinidad mejorada, denominado Idec-131 (ver resumen de D2).

En relación con las enseñanzas de D2, para la persona versada en la materia será evidente que el fragmento Fab'1 revelado en D2, al igual que cualquier fragmento Fab, **esta compuesto de dímeros de un dominio variable V_H acoplado con un dominio variable V_L.**

En consecuencia, para la persona versada en la materia saltará a la vista que las enseñanzas del documento D2 de ninguna manera podrían conducir a la obtención de los polipéptidos de la presente solicitud que **son un dominio variable monomérico que por lo tanto no tiene una secuencia de dominio variable complementario**, toda vez que D2 no contiene ninguna motivación o sugerencia para la modificación de dichos fragmentos de Fab'1 para la obtención de los polipéptidos de anticuerpo ahora reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial, los cuales son un **dominio variable monomérico que por lo tanto no tiene una secuencia de dominio variable complementario.**

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio ahora modificado gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento D2 citado.

Por ultimo, me permito señalar que las objeciones presentadas por el señor Examinador en relación al nivel inventivo de la composición de la reivindicación 64 quedan totalmente superadas, toda vez que esta reivindicación ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio, tal como se expuso anteriormente.

6. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **226 y 227** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **15 reivindicaciones**;
- (ii) Copia de las páginas 1 y 2 del Apéndice I, que revela resultados de ensayos de anticuerpos monoclonales en comparación con los dominios variables sencillos de los mismos.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

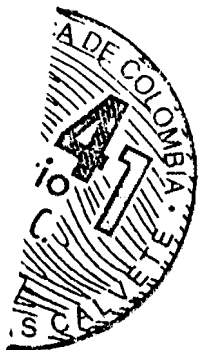
El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte y tarjeta identificada (o) con: 60639690713 y tarjeta profesional de abogado No. 5245 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Alicia Lloreda Ricaurte 29 ABO 2012
Bogotá D.C.
C.C. No. 39-690-713 de Usaquén

FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

Jimmy Neza
Morales Betzén
C.C. 1015293713
Vsbdo. e



REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de anticuerpo que es monovalente para el enlace a CD40L que inhibe el enlace de CD40L a CD40, en donde el polipéptido de anticuerpo comprende:

(a) un polipéptido de dominio variable sencillo con una secuencia de amino ácido que es idéntica a la secuencia de amino ácido de la SEQ ID NO: 26, o difiere de la secuencia de amino ácido de SEQ ID NO: 26 en no más de 25 posiciones de amino ácido, y tiene una secuencia que es al menos 80% homóloga a la secuencia de SEQ ID NO: 26; y

(b) la secuencia de CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 26.

2. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polipéptido de anticuerpo consiste del polipéptido de dominio variable sencillo.

3. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el polipéptido de dominio variable sencillo es un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo humano.

4. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho polipéptido de dominio variable sencillo es un dominio V_H o V_L .

5. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho polipéptido de anticuerpo tiene una secuencia de amino ácido que es idéntica a la SEQ. ID. NO: 26.

6. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polipéptido está enlazado a PEG.

7. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 6, que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 24 kD.

8. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 6, en donde dicho PEG está enlazado a dicho anticuerpo en un residuo de cisteína o lisina.

9. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 6, en donde el tamaño total del PEG es de 20 a 60 kD, inclusive.
10. El polipéptido de anticuerpo enlazado a PEG de la reivindicación 6, que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 200 kD.
11. El polipéptido de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que está libre de un dominio Fc.
12. Un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el polipéptido de anticuerpo comprende una o más regiones de marco que comprenden una secuencia de amino ácido que es la misma secuencia de amino ácido de una región de marco correspondiente codificada por un segmento de gen de anticuerpo de línea germinal humana.
13. Un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde las secuencias de amino ácido de FW1, FW2, FW3 y FW4 del polipéptido de anticuerpo son las mismas que las secuencias de aminoácido de regiones de marco correspondientes codificadas por un segmento de gen de anticuerpo de línea germinal humana.
14. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho segmento de gen de anticuerpo de línea germinal humana se selecciona del grupo que consiste de DP47, DP45, DP48 y DPK9.
15. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada que comprende un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

Appendix I**Monoclonal antibody versus single variable domain thereof – activity of the antibody is not retained by the single variable domain.***Receptor binding Assay*

D2E7 VL dAb (a Vk domain), a Vk dAb to an irrelevant antigen, HUMIRA™ and MAB210 (a commercially available anti-TNF alpha antibody available from R+D Systems, Minneapolis, USA) were tested for the ability to inhibit the binding of TNF to recombinant TNF receptor 1 (p55). Briefly, Maxisorp plates were incubated overnight with anti-human Fc mouse monoclonal antibody diluted 1 in 10,000 (Sigma-Aldrich, USA). The wells were washed with phosphate buffered saline (PBS) containing 0.1% Tween-20 and then PBS alone and then blocked with 1% BSA in PBS + 0.05% Tween-20 before being incubated with 100 ng/ml TNF receptor 1 Fc fusion protein (R&D Systems, Minneapolis, USA). dAb, HUMIRA™ or MAb210 was mixed with TNF at a final concentration of 3 ng/ml and pre-incubated for 1 hour at room temperature in a separate 96-well plate. Following pre-incubation, the dAb HUMIRA™ or MAb210 with TNF at 3ng/mL was added to the washed wells of the Maxisorb plate. TNF binding was detected with 0.2µg/ml biotinylated anti-TNF antibody (HyCult biotechnology, Uden, Netherlands) followed by 1 in 5000 dilution of horse radish peroxidase labelled anti-biotin mouse monoclonal antibody (Strattech Scientific Ltd, UK) and then incubation with TMB substrate (KPL, Gaithersburg, USA). The reaction was stopped by the addition of HCl and the absorbance was read at 450nm. Anti-TNF dAb activity leads to a decrease in TNF binding and therefore a decrease in absorbance.

Results & Conclusions

The results are shown in the figure below.

The data show that D2E7 VL did not inhibit binding, with comparable inhibition values to the irrelevant dAb negative control dAb. Commercial HUMIRA™ and MAB120 both inhibited as expected.

Thus, the results provide an example of the difficulties and uncertainties faced when trying to produce a domain antibody from an intact parent monoclonal antibody.

TNFα Receptor Binding Assay
3ng/mL TNFα

