

C 1

As. 124.841

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-128289- -00002-0000

Fecha: 2013-09-24 16:46:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **13-128289-** solicitud de patente de invención a favor de **PIERRE FABRE MEDICAMENT** Título **ANTICUERPOS ANTI-cMET NOVEDOSOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 11180 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 2 de Julio de 2013.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 17 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción. Adjuntamos el recibo correspondiente a las reivindicaciones adicionales.

Nos permitimos informar que las anteriores reivindicaciones 15 y 20, objetadas por corresponder a una excepción a la patentabilidad y/o a un uso, han sido eliminadas del pliego reivindicatorio en respuesta a la objeción del señor Examinador. Por tanto, consideramos que la totalidad del pliego reivindicatorio es plenamente patentable.

Claridad y Descripción

Teniendo en cuenta las objeciones emitidas por el señor Examinador, nos permitimos informar que las anteriores reivindicaciones 11, 17 a 19 y 22 a 27 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio. Por tanto, con base en tales modificaciones, damos por superada toda falta de claridad y concisión.

Ahora bien, en relación con la objeción emitida sobre la anterior reivindicación 12, nueva reivindicación 11, nos permitimos mostrar nuestro desacuerdo al tener en cuenta que dicha reivindicación es completamente clara para el normalmente versado en la materia. En este sentido, es claro que dicha reivindicación define debidamente el ácido nucleico en términos de sus secuencias, y por tanto, consideramos que la misma debe ser aceptada por su Despacho.

En consecuencia, solicitamos respetuosamente al señor Examinador aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso, ya que en concepto del solicitante el mismo cumple con los requerimientos de la Decisión 486.

Nivel inventivo

De acuerdo con el análisis llevado a cabo por el señor Examinador, la presente solicitud carece de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de las referencias **D1 (WO2009007427)** y **D2 (WO2006116260)**, debido a que habría sido obvio para el versado en la materia “incluir las modificaciones de la región bisagra de un anticuerpo divulgado en el documento D2 en el anticuerpo divulgado en el documento D1”.

Frente a dicha situación, nos permitimos presentar los argumentos que desvirtúan la conclusión del señor Examinador, y de esta manera, defienden la patentabilidad de la presente invención.

En este sentido, es fundamental hacer énfasis en que el señor Examinador malinterpretó el objetivo técnico de la presente invención, puesto que la misma no se

encuentra enfocada en el mejoramiento de las funciones efectoras citotóxicas de los anticuerpos anti-cMEt, como se estableció en el Oficio Técnico, sino que los anticuerpos acá revelados se constituyen como una solución a la necesidad de anticuerpos anti-cMet que presenten una **actividad antagonista restaurada**.

Por tanto, es de vital importancia hacer claridad en que el problema técnico propuesto por la presente solicitud **no corresponde** al mejoramiento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ni de la citotoxicidad dependiente del complemento.

Así las cosas, reiteramos que los anticuerpos quiméricos y humanizados acá reivindicados incluyen una región bisagra genéticamente diseñada a partir de las estructuras de hIgG1 y hIgG2 (Ver ejemplo 3), la cual les confiere una actividad biológica altamente deseada que se caracteriza por:

- (i) Un antagonismo mejorado, y
- (ii) Un agonismo débil deseado.

De esta manera, la actividad que caracteriza a los anticuerpos acá reivindicados es de mayor interés en comparación con la actividad derivada de los anticuerpos 224G11 quiméricos o humanizados que no presentan una región bisagra modificada (Ver ejemplos 12 y 16).

En este sentido, nos permitimos remitir de manera respetuosa al señor Examinador a los siguientes fragmentos de la descripción:

- *Más particularmente, un aspecto innovador de la presente invención consiste en generar un anticuerpo monoclonal quimérico y/o humanizado con actividad antagonista e inhibitoria de la dimerización de c-Met. (Página 4, líneas 14 a 16 de la respectiva publicación PCT)*
- *También debe entenderse, según lo mencionado previamente, que la invención se refiere, más particularmente, a un anticuerpo divalente quimérico y/o humanizado, o cualquier fragmento o derivado funcional*

divalente, con una actividad antagonista. Los anticuerpos divalentes de la técnica anterior son agonistas o agonistas parciales. El anticuerpo monoclonal de la invención, incluyendo una bisagra modificada según lo descrito previamente, es decir, incluyendo una región bisagra que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 24-28 y 58-72, es novedoso y presenta la particularidad de tener una actividad antagonista mejorada en comparación con el anticuerpo quimérico o humanizado 224G11 sin ese tipo de bisagra modificada como será evidente de los ejemplos que figuran más adelante.

En oposición a la técnica anterior, los inventores han obtenido una actividad antagonista mejorada sin modificar el formato del anticuerpo. De hecho, en la técnica previa más cercana representada por el anticuerpo 5D5, ha sido necesario desarrollar un fragmento monovalente del anticuerpo para generar una actividad antagonista. En la presente solicitud, mediante el uso de la bisagra de la invención, es posible, por primera vez, obtener un anticuerpo divalente completo con mayor actividad antagonista, y esto se opone al conocimiento general. (Página 13, líneas 1 a 20 de la respectiva publicación PCT)

- *Dichos resultados mostraron que la construcción por ingeniería genética del dominio de cadena pesada por mutación puntual y/o delección podría modificar las propiedades agonistas/antagonistas de un anticuerpo.* (Ejemplo 5)

Por tanto, debe quedar claro que es la construcción específica por ingeniería genética de las regiones bisagra acá reivindicada la que permite la obtención de anticuerpos anti-cMet que presentan una actividad antagónica superior.

Ahora bien, tal como es aceptado por el señor Examinador, la referencia **D1 (W02009007427)** no comprende ninguna enseñanza, ni sugerencia, relacionada con que exista una diferencia técnica asociada al diseño genético específico de regiones bisagra divulgado por la presente invención. Es decir, dicha referencia ignora por completo que aquellos anticuerpos que son objeto del diseño genético de regiones

bisagra acá reivindicado presentan actividades de agonismo/antagonismo más deseadas con respecto a las actividades asociadas a los anticuerpos que no son objeto de modificación en sus regiones bisagra.

En consecuencia, D1 es completamente silencioso frente a las propiedades superiores derivadas del desarrollo de un anticuerpo 224G11 quimérico o humanizado, en el cual se diseñan/modifican puntualmente las regiones bisagra a partir de esqueletos de hIgG1 y hIgG2.

En este sentido, es claro que era completamente desconocido, y más aún inesperado, en el arte previo que el desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados anti-cMet (224G11) mediante la debida combinación de las seis regiones CDR y las regiones bisagra modificadas, derivaría en la obtención de propiedades de antagonismo altamente deseadas que son superiores a las de los anticuerpos desarrollados mediante procedimientos estándar (es decir, aquellos que comprenden regiones bisagra naturales).

De esta manera, al haberse hecho claridad en que el objetivo técnico de la presente invención no corresponde a la mejora de la capacidad para mediar funciones efectoras citotóxicas de los anticuerpos anti-cMet, consideramos que no existe utilidad alguna en las divulgaciones resaltadas por el señor Examinador en relación con D2. Es decir, lo siguiente no genera repercusión alguna para el caso de las enseñanzas de la presente invención:

“la modificación de la región bisagra de un anticuerpo para aumentar mejorar sus funciones efectoras ya está divulgada en el documento D2 que divulga que la modificación de la secuencia de la región bisagra es una práctica conocida en el estado de la técnica, con la cual se espera mejorar la función efectora del anticuerpo de interés.”

Así las cosas, al tener en cuenta que D1 no enseña, ni sugiere, la modificación de las regiones bisagra acá reivindicada con el fin de mejorar las propiedades antagónicas de los anticuerpos anti-cMet, y que la referencia D2 comprende herramientas que únicamente son de utilidad para la mejora de la capacidad para mediar funciones

efectoras citotóxicas de otro tipo de anticuerpos, consideramos que el normalmente versado en la materia no cuenta con ninguna guía clara que le permita llegar a las enseñanzas de la presente invención.

En consecuencia, el análisis de nivel inventivo llevado a cabo por el señor Examinador contraviene los lineamientos consignados en el Instructivo de Patentabilidad, toda vez que no existe una referencia en el estado de la técnica que indique al normalmente versado en la materia cómo modificar las enseñanzas del arte previo (D1), con el fin de llegar a las enseñanzas de la invención objeto de la presente solicitud, sin la aplicación de actividad inventiva.

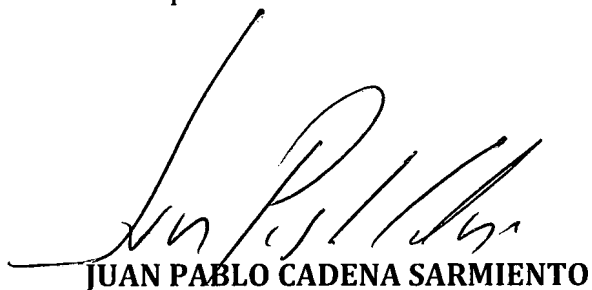
En consecuencia, solicitamos de manera respetuosa al señor Examinador tener en cuenta:

- (i) El problema técnico abordado por la presente invención: Es decir, tener en cuenta que contrario a lo expuesto en el Oficio Técnico, la presente invención **no** revela anticuerpos anti-cMet que presentan una capacidad para mediar funciones efectoras citotóxicas mejoradas, sino que revela anticuerpos anti-cMet que presentan propiedades antagónicas superiores.
- (ii) Las modificaciones específicas llevadas a cabo sobre las regiones bisagra acá reivindicadas: Es decir, tener en cuenta que ninguna de las referencias D1 y D2 enseña, ni sugiere, puntualmente la estructura de los anticuerpos acá reivindicados, y por tanto, no existe ninguna guía que permita la obtención de los mismos.

Por lo anterior, consideramos que la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo a la luz de las referencias D1 y D2.

X

Por todo lo anterior, solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal, o un fragmento funcional o derivado del mismo, capaz de inhibir la dimerización de c-Met, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de las respectivas secuencias de aminoácidos SEQ ID Nos: 1, 2 y 3, y una cadena ligera que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las respectivas secuencias de aminoácidos SEQ ID Nos. 5, 6 y 7, en donde dicho anticuerpo consiste en un anticuerpo quimérico, humano o humanizado y en donde también comprende una región de bisagra que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 56.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicha región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 57 o 21.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicha región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 22 o de la SEQ ID No: 23.
4. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 4, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 8, 9 o 10.
5. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 4; un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 8, y una región bisagra que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 22.
6. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 4; un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 9, y una región bisagra que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 22.

- 9
7. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 4; un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 10, y una región bisagra que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 22.
 8. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No: 4; un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 8, y una región bisagra que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 23.
 9. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 4; un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 9, y una región bisagra que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 23.
 10. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento funcional o derivado del mismo, en donde dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 4; un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 10, y una región bisagra que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 23.
 11. Un ácido nucleico aislado, el cual se elige a partir de un ácido nucleico, ADN o ARN, que codifica para un anticuerpo, o un fragmento funcional o derivado del mismo, según las reivindicaciones 1 a 10 y en donde dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para la región bisagra de dicho anticuerpo comprende o tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las secuencias SEQ ID Nos: 29 o 30.
 12. Un vector que comprende un ácido nucleico como se reivindica en la reivindicación 11.
 13. Una célula huésped aislada que comprende un vector como se reivindica en la reivindicación 12.

10

14. Un proceso para la producción de un anticuerpo, o un fragmento funcional o derivado del mismo, como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:
 - a) cultivo en un medio bajo condiciones de cultivo apropiadas de una célula como se reivindica en la reivindicación 13; y
 - b) recuperación de dicho anticuerpo, o fragmento funcional o derivado del mismo, así producido a partir del medio de cultivo o dichas células cultivadas.
15. Una composición que comprende como principio activo un compuesto que consiste en un anticuerpo, o un fragmento funcional o derivado del mismo, como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 10.
16. Un método de diagnóstico *in vitro* de enfermedades inducidas por una sobreexpresión o una subexpresión del receptor c-Met a partir de una muestra biológica en la que se sospecha la presencia anormal del receptor c-Met, en donde dicho método comprende una etapa en donde dicha muestra biológica es puesta en contacto con un anticuerpo de las reivindicaciones 1 a 10, o un fragmento funcional o derivado del mismo.
17. El método de diagnóstico *in vitro* de la reivindicación 16, en donde dicho método comprende una etapa en donde dicho anticuerpo está marcado.

124841

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

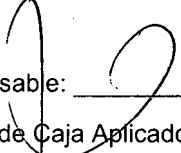
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0077896
		Bogotá D.C., Agosto 05 de 2013 - 16:48:39

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.	NI 860.047.372
-------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599250551	05/08/2013	37.908.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO Vr CONCEPTO
7 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00 210.000.00
			\$210.000.00

SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-128289- -00002-0000
Fecha: 2013-09-24 16:46:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11