

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C.

Tel: 6069700

Fax: 6060704

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-166350- -00006-0000

Fecha: 2015-03-16 16:41:58

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 17

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Evento: 378

Actuación: 523

Re: PL.-ROCHE GLYCART AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "ANTICUERPOS DEL CEA".-Clase C07K 16/30.- Expediente
número 13-166.350-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de noviembre de 2014, así como a mi solicitud de plazo del 27 de Enero de 2015 para dar respuesta al auto arriba mencionado.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **13662** en relación con la excepción a la Patentabilidad, las Reivindicaciones relativas a un uso, la claridad del Capítulo Reivindicatorio, la presencia dentro del mismo de materia que no sería una invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, con el propósito de restringir significativamente la materia reclamada y así superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada los anticuerpos monoclonales recombinantes que se unen al antígeno carcinoembrionario humano (CEA), los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 18 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para limitar el objeto reclamado a un anticuerpo aislado que se une exclusivamente al CEA. Además se especifican las secuencias de las CDRs para la región variable de cadena pesada y las CDRs para la región variable de cadena ligera del anticuerpo, con lo que se define de manera clara y concisa el objeto de la materia reclamada. Dichas modificaciones encuentran pleno sustento en las características técnicas de la reivindicación 14 actualmente presentada y en el párrafo [0023] de la página 9.
- **Nuevas Reivindicaciones 2 y 3:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 19 y 20 del capítulo actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 4:** corresponde a una nueva reivindicación que define y restringe aún más el anticuerpo del CEA a través de secuencias específicas de las CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera. Dicha nueva reivindicación encuentra pleno sustento en el párrafo [0025] de la página 10 de la memoria descriptiva.
- **Nuevas Reivindicaciones 5 a 7:** corresponden a las reivindicaciones 21 a 23 actualmente presentadas. Asimismo, en la nueva reivindicación 6 se ha eliminado la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), con lo que se especifica que el agente reclamado es el anticuerpo del CEA.
- **Nueva Reivindicación 8:** corresponde a una nueva reivindicación que especifica aún más las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo que es objeto de la presente invención. Dicha nueva reivindicación encuentra pleno sustento en el párrafo [0101] de la página 46 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 9:** tiene como base la reivindicación 24 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para eliminar la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), especificando que el agente reclamado es el anticuerpo del CEA y restringiendo el alcance de la materia reclamada.
- **Nuevas Reivindicaciones 10 a 12:** tienen como base las reivindicaciones 25 a 27 actualmente presentadas, las cuales han sido modificadas para eliminar la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), especificando que el agente reclamado es el anticuerpo del CEA. Asimismo, se ha eliminado el término *aproximadamente*, con lo que se restringe el alcance de la materia reclamada.

- **Nuevas Reivindicaciones 13 a 15:** tienen como base las reivindicaciones 28 a 30 actualmente presentadas, las cuales han sido modificadas para eliminar la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), especificando que el agente reclamado es el anticuerpo del CEA y restringiendo el alcance de la materia reclamada.
- **Nueva Reivindicación 16:** tiene como base la reivindicación 31 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para eliminar la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), especificando que el agente reclamado es el anticuerpo del CEA y restringiendo el alcance de la materia reclamada. Adicionalmente, se especifican las secuencias de ácidos nucleicos que codifican las secuencias de aminoácidos de los CDRs para la región variable de cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo. Dichas modificaciones encuentran pleno sustento en el párrafo [0122] de la página 42.
- **Nuevas Reivindicaciones 17 y 18:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 32 y 33 del capítulo actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 19:** tiene como base la reivindicación 34 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para eliminar la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), especificando que el agente reclamado es el anticuerpo del CEA y restringiendo el alcance de la materia reclamada.
- **Nueva Reivindicación 20:** tiene como base la reivindicación 35 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para especificar que el método de reclamado es *in vitro*. Asimismo, se elimina la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), con lo que se restringe aún más el alcance de la materia reclamada. Dichas modificaciones encuentran pleno sustento en el párrafo [0131] de la página 52.
- **Nueva Reivindicación 21:** corresponde a la reivindicación 36 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 22:** tiene como base la reivindicación 37 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para eliminar la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), especificando que el agente reclamado es el anticuerpo del CEA y restringiendo el alcance de la materia reclamada.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **1 a 17 y 38 a 45** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de

las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 22 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del anticuerpo del CEA, la cual es objeto de la presente solicitud y cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1, 2 y 15 no son claras porque definen una molécula variante de unión a antígeno (ABM) o anticuerpo en términos de un resultado de análisis de la estabilidad de la molécula desarrollado a temperaturas (...). De esta manera la reivindicación incluye no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales de tipo estructural que contribuyen a la obtención de este efecto".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 1, 2 y 15 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial.

- *"La reivindicación 4 y 14 no son claras ya que hacen referencia a una molécula variante de unión antígeno (ABM) o anticuerpo aislado que se une a CEA, que comprende una región variable de cadena pesada definida a partir de una CDR1 (...)"*. Similarmente, *"las reivindicaciones 5 y 17 no son claras ya que hacen referencia a una molécula variante de unión antígeno (ABM) o anticuerpo aislado que se une a CEA, que comprende una región variable de cadena ligera definida a partir de una CDR1 (...)"*.

Similarmente, me permito resaltar ante tal consideración que, de acuerdo a lo expuesto en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 4 y 14 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial.

- *"La reivindicación 11 no es clara porque define un anticuerpo en términos de una lista de 8 opciones. Se recuerda a la solicitante que el anticuerpo es un producto complejo definido por sus 6 CDRs o las secuencias completas de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada, por lo tanto no se puede definir en términos opciones frente a su estructura. Se sugiere al solicitante especificar cómo se*

disponen las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDRs que conforman ambas cadenas”.

De la misma manera, me permito señalar que a la luz de lo discutido en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 11 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

- *“Las reivindicaciones 4, 5, 14, 17 y 18 no son concisas porque definen separadamente las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera y de la región variable de cadena pesada de la molécula variante de unión a antígeno (ABM) o el anticuerpo, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las respectivas reivindicaciones y unificar las secuencias de aminoácidos (...) del anticuerpo que se busca proteger en una misma reivindicación (...)”.*

Con relación a la anterior objeción, en primer lugar me permito reiterar que las reivindicaciones 4, 5, 14 y 17 no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial.

Ahora bien, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 18 (*nueva reivindicación 1*) ha sido modificada de modo que el anticuerpo de unión a CEA reclamado es definido a partir de la estructura de las regiones variables de cadena pesada y ligera, específicamente, a partir de sus 6 CDRs.

En este sentido, dicha nueva reivindicación incluye para la región variable de cadena pesada: a) la secuencia aminoácida SEC ID No. 1 para la CDR1, b) la secuencia aminoácida SEC ID No. 13 para la CDR2, y c) la secuencia aminoácida seleccionada de SEC ID No. 217, SEC ID No. 218, SEC ID No. 219, SEC ID No. 220, SEC ID No. 221, SEC ID No. 222 y SEC ID No. 223 para la CDR3. Similarmente, dicha reivindicación incluye para la región variable de cadena ligera: a) la secuencia aminoácida SEC ID No. 39 para la CDR1, b) la secuencia aminoácida SEC ID No. 49 para la CDR2, y c) la secuencia aminoácida seleccionada de SEC ID No. 56 para la CDR3.

Así, en dicha nueva reivindicación no sólo se unifican las secuencias de aminoácidos que comprenden las regiones variables de cadena pesada y ligera, sino también se define apropiadamente la estructura a partir de las secuencias específicas de las 6CDRs del anticuerpo, con lo que se restringe significativamente el alcance de la materia reclamada y se permite la diferenciación de la invención con el estado anterior de la técnica.

A la luz de lo anterior, me permito manifestar que el anticuerpo del CEA ha sido definido correctamente, cumpliendo con las sugerencias del señor Examinador, por lo que se considera que se supera completamente la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 8 y 20 no tienen sustento en la descripción ya que hacen referencia a porcentajes de homología de las secuencias reclamadas. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas (...). Se recuerda al solicitante que no se aceptan definiciones indiciando porcentajes de homología, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere".*

Ante el anterior señalamiento, en primer lugar me permito señalar que la reivindicación 8 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial.

En cuanto a la reivindicación 20 (*nueva reivindicación 3*), muy amablemente me permito manifestar que, al ser dicha reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 1, la nueva reivindicación 3 incluye las características esenciales de la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, el anticuerpo reclamado en dicha reivindicación dependiente queda correctamente definido puesto que contiene, a través de su dependencia con la nueva reivindicación 1, las secuencias de las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera.

Ahora, la especificación del porcentaje de identidad entre las secuencias reclamadas en la reivindicación para las regiones variables de cadena pesada y ligera permite limitar aún más el alcance de la materia reclamada. En realidad, dicha característica se presenta como un parámetro que permite complementar y especificar la definición de la estructura del anticuerpo de la invención.

En este respecto, me permito manifestar que el anticuerpo del CEA reclamado en dicha reivindicación no se encuentra únicamente definido por los porcentajes de homología. Por el contrario, dicho porcentaje complementa la definición completa de las secuencias específicas de las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera, que se encuentra en la nueva reivindicación independiente 1.

Complementando lo anterior, los porcentajes de identidad encuentran pleno sustento en los párrafos [0022] de la página 9 y [0097] de la página 29 de la memoria descriptiva. Adicionalmente, dentro de la descripción se precisa la manera en que la persona versada en la materia puede llevar obtener el porcentaje de homología entre una secuencia específica y una secuencia modelo (Párrafo [0105] página 33):

"El porcentaje de identidad de los polinucleótidos y/o polipéptidos también puede determinarse utilizando los programas BLAST disponibles del National Center for Biotechnology Information (NCBI), con los parámetros por defecto indicados en los programas".

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, me permito manifestar que la nueva reivindicación 3 es completamente clara y permite la comparación de la materia reclamada con el estado de la técnica anterior. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

- *"Las reivindicaciones 10 y 24 no son claras porque caracterizan la molécula variante de unión a antígeno (ABM) o el anticuerpo a partir de la región FC y no se especifican las secuencias de aminoácidos de las regiones variables (...) no es suficiente definir la estructura de un anticuerpo solo porque comprende una región Fc modificada, donde aparecen regiones constantes y solo se tienen funciones de tipo efector".*

En primer lugar, considero pertinente señalar que, tal como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 10 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio aquí reclamado.

Ahora, con relación a la reivindicación 24 (nueva reivindicación 9) y similar a los argumentos presentados para las anteriores objeciones, la definición del anticuerpo reclamado es totalmente clara y apropiada bajo la categoría de reivindicaciones dependientes.

En este sentido, me permito resaltar que, respecto a las reivindicaciones dependientes, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su numeral 2.6.4.2, menciona lo siguiente: "El examinador deberá tener en cuenta que la dependencia está dada porque todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente (...). En consecuencia, una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger.

Frente a lo anterior, y teniendo en cuenta la modificación hecha a la reivindicación independiente 1, la nueva reivindicación dependiente 9 también incluye las características esenciales de la nueva reivindicación 1, y por lo tanto, incluye las específicas secuencias de las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera.

Vale la pena resaltar que dicha reivindicación no sólo resulta correctamente definida de acuerdo a su dependencia con la nueva reivindicación 1 sino que además incluye la característica complementaria sobre la región Fc glucomanipulada comprendida por el anticuerpo, con lo que se limita aún más el alcance del objeto a reclamar.

Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

- *"Las reivindicaciones 13, 14, 22 y 23 no son claras porque definen la molécula variante de unión a antígeno (ABM) en términos de su resultado a alcanzar, especificando que esta se une al antígeno carcinoembrionario CEA unido a membrana y no se define a partir de sus características técnicas esenciales (...) Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales de tipo estructural que contribuyen a la obtención de este efecto (...)"*.

Nuevamente, me permito señalar en primer lugar que, de acuerdo al numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 12 y 14 no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio aquí presentado.

Ahora bien, muy amablemente me permito manifestar que, contrario a lo que el señor Examinador considera, la reivindicación 22 (*nueva reivindicación 6*) no está definida a partir de un resultado a alcanzar puesto que, con la dependencia a la nueva reivindicación 1, el enunciado de la dicha reivindicación define correctamente el anticuerpo del CEA partir de sus características estructurales y funcionales.

Respecto a lo anterior, me permito señalar que, respecto a los anticuerpos, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su numeral 5.2.1.2.5, menciona lo siguiente: *"un anticuerpo debe estar caracterizado a partir de su función y estructura (...). La estructura del anticuerpo debe indicar la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera"*.

Adicionalmente, la misma Guía, respecto a las reivindicaciones de producto en el numeral 2.6.5.9, menciona que: *"una reivindicación de producto, por ejemplo un compuesto químico, se puede caracterizar por su estructura y elementos, por su fórmula química, como un producto de un proceso, o excepcionalmente por sus parámetros (...) los parámetros son valores característicos de propiedades medibles o definidos como combinaciones matemáticas de varias variables"*.

En conexión con lo anterior, me permito llamar la atención al hecho que, dentro del ámbito de las patentes, es aceptado que cierto tipo de invenciones pueden ser caracterizadas adicionalmente por parámetros. En este sentido, efectivamente, los valores K_d del anticuerpo de la nueva reivindicación 6 son un parámetro de la invención, los cuales permiten definir a través de valores característicos específicos las propiedades esenciales y funcionales del anticuerpo del CEA.

De esta manera, la mención de las constantes de disociación (K_d) se hace con el fin de distinguir la invención aún más del estado del arte, y de ninguna manera se pretende caracterizar el anticuerpo reclamado únicamente por medio de dichos parámetros. En realidad, la principal caracterización se hace a través de la definición de las secuencias

específicas para las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo, tal y como se evidencia en la nueva reivindicación 1.

Es así como me permito reiterar que el introducir estos parámetros dentro de la definición del anticuerpo del CEA aquí reclamado constituye una restricción importante al alcance de la invención, toda vez que la protección reclamada se limita únicamente a la materia que cumpla con todas las características mencionadas.

Por otro lado, muy respetuosamente me permito señalar que, contrario a lo que afirma el señor Examinador, la reivindicación 23 (*nueva reivindicación 7*) en ningún momento incluye alguna referencia a un resultado por alcanzar dado que se enfoca en especificar el grupo de secuencias que constituyen las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo, tal y como se demuestra a continuación:

23. Un anticuerpo que se une al antígeno carcinoembrionario humano (CEA) unido a membrana, en el que la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste de SEC ID nº 233, SEC ID nº 234, SEC ID nº 235, SEC ID nº 239, SEC ID nº 241, SEC ID nº 242, SEC ID nº 243 y SEC ID nº 247, y en la que la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 209.

A la luz de todas las anteriores consideraciones, me permito manifestar nuevamente que el anticuerpo del CEA ha sido definido correctamente, cumpliendo con las sugerencias del señor Examinador, por lo que amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

- *"Las reivindicaciones 25 a 27 no son claras porque el término "aproximadamente" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto".*

Atendiendo a lo anterior, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar el término *aproximadamente* de las reivindicaciones 25 a 27 (*nuevas reivindicaciones 10 a 12*) y a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio, con lo cual se permite distinguir el anticuerpo del CEA del estado del arte previo. De esta manera, me permito señalar que se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 24-30 no son claras porque no se especifica si el objeto de la reivindicación a patentar es una molécula variante de unión a antígeno (ABM) o un anticuerpo, capaz de unirse al antígeno. Se recuerda a la solicitante que el encabezado de la reivindicación debe indicar el tipo de producto que se busca patentar y no debe corresponder a una selección de productos (...)"*

Ante el anterior señalamiento, me permito manifestar que el solicitante también ha decidido eliminar la referencia a la molécula variante de unión a antígeno (BMA), con lo que se especifica que el único objeto reclamado es el anticuerpo del CEA. Con dicha modificación, me permito señalar que la materia de las reivindicaciones 24 a 30 (*nuevas reivindicaciones 9 a 15*) es totalmente clara, y por lo tanto, se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 24 a 27 y 30 no son claras porque definen la molécula variante de unión a antígeno (ABM) o anticuerpo en términos de su resultado a alcanzar, haciendo referencia a conjugados polipetídicos con fucosa, glucosa y oligosacáridos N-ligados a la región Fc, y no se especifican las posiciones y los aminoácidos modificados, el tipo de sacárido introducido y el número de posiciones modificadas". Asimismo, "Las reivindicaciones 28 y 29 no son claras porque define la molécula variante de unión a antígeno (ABM) o el anticuerpo en términos de su función efectora, es decir, se encuentra definido a partir de su mecanismo de acción y no se indica en ningún momento la estructura del mismo (...)"*.

Con respecto a dichas consideraciones, me permito resaltar nuevamente que, contrario a lo que el señor Examinador considera, las reivindicaciones 24 a 29 (*nuevas reivindicaciones 9 a 15*) no están definidas a partir de un resultado a alcanzar. Como se argumentó anteriormente, el anticuerpo del CEA que es reclamado en tales reivindicaciones ha sido correctamente definido a partir de sus características técnicas estructurales y funcionales, haciendo énfasis en las secuencias de aminoácidos específicas para sus 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera.

Teniendo en cuenta el contenido de dichas reivindicaciones, me permito traer a colación que tales características se presentan como características funcionales exclusivas del anticuerpo que se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. En este sentido, las referencias a las regiones Fc que han sido glucomanipuladas, los porcentajes de los oligosacáridos bisectados y no fucosilados, y la mención de las funciones efectoras del anticuerpo no sólo facilitan la comprensión de la invención sino también permiten delimitar más fácilmente el alcance de la reclamación.

En este punto es importante aclarar que de ninguna manera se pretende caracterizar el al anticuerpo reclamado únicamente a través de sus características funcionales. En realidad, la principal caracterización se hace a través de la definición de las secuencias específicas para las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo, tal y como se evidencia en la nueva reivindicación 1. De esta forma, el contenido de las reivindicaciones dependientes permite complementar dicha caracterización y diferencian aún más la invención del estado anterior de la técnica.

Ahora, con relación a la objeción dirigida a las reivindicaciones 24 a 27 y 30 (*nuevas reivindicaciones 9 a 12 y 15*), me permito resaltar que las posiciones de los aminoácidos de la región Fc donde se efectúa la glicosilación son debidamente especificadas y plenamente sustentadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud:

"Los anticuerpos de tipo IgG1, los anticuerpos utilizados más comúnmente en la inmunoterapia del cáncer, son glucoproteínas que presentan un sitio de glucosilación N-ligada conservado en Asn297 en cada dominio CH2. Los dos oligosacáridos complejos biantenarios unidos a Asn27 se encuentran enterrados entre los dominios CH2" (Párrafo [0016] página 6);

"En una realización, por lo menos aproximadamente 20% a aproximadamente 100% de los oligosacáridos N-ligados en la región Fc del anticuerpo glucomanipulado son no fucosilados. En una realización, por lo menos aproximadamente 20% a aproximadamente 100% de los oligosacáridos N-ligados en la región Fc glucomanipulada son bisectados. En una realización, por lo menos aproximadamente 20% a aproximadamente 50% de los oligosacáridos N-ligados en la región Fc glucomanipulada son bisectados no fucosilados. En una realización, la ABM o anticuerpo glucomanipulado presenta por lo menos una función efectora incrementada (...)" (Párrafo [0027] página 13); y

"(...) Sin embargo, la unión de FcγR también requiere la presencia de oligosacáridos unidos covalentemente a la Asn297 conservada en la región CH2 (Lund et al., J. Immunol. 157:4963-69, 1996; Wright y Morrison, Trends Biotech. 15:26-31, 1997), sugiriendo que tanto el oligosacárido como el polipéptido contribuyen directamente al sitio de interacción o que el oligosacárido resulta necesario para mantener una conformación polipeptídica de CH2 activo. Por lo tanto, podría explorarse la modificación de la estructura de los oligosacáridos como medio para incrementar la afinidad de la interacción (...)" (Párrafo [0120] página 65).

De acuerdo a lo anterior, es evidente que la N-glicosilación de la región Fc se puede presentar específicamente en los residuos de asparagina (Asn) de la secuencia de aminoácidos. En este sentido, al indicar los porcentajes de los sitios que contienen la N-glicosilación, el tipo de glicosilación, y el específico residuo modificado se provee una clara descripción de la estructura y de la funcionalidad del anticuerpo del CEA reclamado.

Por otro lado, respecto a la objeción dirigida a las reivindicaciones 28 y 29 (*nuevas reivindicaciones 13 y 14*), me permito señalar que la definición a través de su función efectora no le resta claridad ni concisión al objeto reclamado. Todo lo contrario, dicha descripción de los tipos de funciones efectoras incrementadas permite caracterizar el anticuerpo a través de sus características funcionales, como ya se ha discutido, y permite además complementar las características estructurales del objeto reclamado.

Finalmente, es importante resaltar que, al ser dependientes de las nuevas reivindicaciones 9 a 12, dichas reivindicaciones no sólo incluyen las características técnicas estructurales del anticuerpo reclamado sino también se adoptan las específicas condiciones de glicosilación de la región Fc, con lo que se permite la justificación del cambio de función reclamado.

Por todas las anteriores consideraciones, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

- *"La reivindicación 31 no es clara porque no se especifica la respectiva secuencia de ácido nucleico que codifica la molécula variante de unión a antígeno (ABM) o el anticuerpo. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada y proveer las secuencias completas, las cuales además deben ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEC ID No".*

Ante dicho señalamiento, me permito manifestar que la redacción de la reivindicación 31 ha sido modificada de forma tal que se especifican las secuencias de ácidos nucleicos que codifican las secuencias de los aminoácidos establecidas para las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera, tal y como se expone en el numeral 3.1 del presente numeral.

Para tener una clara comprensión de la correspondencia entre las secuencias de aminoácidos de las CDRs y las secuencias de nucleótidos que las codifican, me permito presentar la siguiente tabla comparativa:

Tabla 1. SEC IDs para las CDRs

Nombre	SEC ID – Secuencia de Aminoácidos	SEC ID – Secuencia de Ácidos Nucleicos	
		Contiene CDR*	Codifica CDR
Cad. Pesada - CDR1	SEC ID NO: 1	SEC ID NO: 57	
Cad. Pesada - CDR2	SEC ID NO: 13	-	SEC ID NO: 62
Cad. Pesada – CDR3	SEC ID NO: 217	SEC ID NO: 249	-
Cad. Pesada – CDR3	SEC ID NO: 218	SEC ID NO: 250	-
Cad. Pesada – CDR3	SEC ID NO: 219	SEC ID NO: 251	-
Cad. Pesada – CDR3	SEC ID NO: 220	SEC ID NO: 252	-
Cad. Pesada – CDR3	SEC ID NO: 221	SEC ID NO: 253	-
Cad. Pesada – CDR3	SEC ID NO: 222	SEC ID NO: 254	-
Cad. Pesada – CDR3	SEC ID NO: 223	SEC ID NO: 255	-
Cad. Ligera - CDR1	SEC ID NO: 39	-	SEC ID NO: 81

Cad. Ligera – CDR2	SEC ID NO: 49	-	SEC ID NO: 91
Cad. Ligera – CDR3	SEC ID NO: 56	-	SEC ID NO: 98

**Para las secuencias de ácidos nucleicos, se especifica que algunas secuencias codifican únicamente la secuencia de aminoácidos de CDR y otras secuencias contienen la secuencia codificante de CDR.*

Frente a la anterior modificación, me permito señalar que el polinucleótido asilado de la nueva reivindicación 16 ha sido claramente definido y se han especificado las secuencias de ácidos nucleicos que codifican las CDRs del anticuerpo reclamado. Por lo tanto, se considera que se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

- *"La reivindicación dependiente 32 no es clara porque no define el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene".*

Con respecto al vector de la reivindicación 32 (*nueva reivindicación 17*), muy amablemente me permito explicar que el vector reclamado corresponde a un vector de expresión, en donde la secuencia recombinante contenida se define a través de la referencia a la nueva reivindicación 16, siendo la reivindicación 17 dependiente de esta última.

Ahora, me permito señalar que es de pleno conocimiento en el estado del arte la existencia de una gran variedad de vectores de expresión que pueden ser usados para la expresión de polipéptidos recombinantes, tales como los anticuerpos de la presente invención.

Para la presente solicitud, la memoria descriptiva en el párrafo [0115] de la página 62 define los siguientes posibles vectores o sistemas de selección:

"(...) los genes de la timidina quinasa del virus del herpes simplex (Wigler et al., Cell 11:223, 1977), de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (Szybalska y Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:2026, 1962) y de la adenina fosforibosiltransferasa (Lowy et al., Cell 22:817, 1980), los cuales pueden utilizarse en células tk⁻, hgprt⁻ o aprt⁻, respectivamente. Además, puede utilizarse la resistencia a metabolitos como base de la selección para los genes dhfr, que proporciona resistencia al metotrexato (Wigler et al., Natl. Acad. Sci. USA 77:3567, 1989; O'Hare et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527, 1981); gpt, que proporciona resistencia al ácido micofenólico (Mulligan y Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072, 1981); neo, que proporciona resistencia al aminoglucósido G-418 (Colberre-Garapin et al., J. Mol. Biol. 150:1, 1981); e hyg^r, que proporciona

resistencia a la higromicina (Santerre et al., Gene 30:147, 1984). Recientemente se han descrito otros genes seleccionables: trpB, que permite que las células utilicen indol en lugar de triptófano; hisD, que permite que las células utilicen histinol en lugar de histidina (Hartman y Mulligan, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8047, 1988); el sistema de la glutamina sintasa, y la ODC (ornitina descarboxilasa), que proporciona resistencia al inhibidor de la ornitina descarboxilasa, 2-(difluorometil)-DL-ornitina, DFMO (McConlogue, en: Current Communications in Molecular Biology, editado por Cold Spring Harbor Laboratory, 1987) (...)".

De acuerdo a lo anterior, es claro que, por lo tanto, no es necesario especificar el vector de expresión exacto que se usa para la expresión de los anticuerpos de la presente invención, y por lo tanto, se considera que la materia de la nueva reivindicación 17 es totalmente clara, superando así las objeciones del señor Examinador a este respecto.

- *"La reivindicación 33 carece de sustento ya que no se describe ni identifica el proceso para producir células transformadas como una línea celular. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada especificando la línea celular a ser transformada especificando su origen y tipo de celular"*.

Ante la objeción con respecto a la reivindicación 33 (*nueva reivindicación 18*), me permito también señalar que es de pleno conocimiento en el estado del arte la existencia de una gran variedad de líneas celulares que pueden ser útiles para la expresión de polipéptidos recombinantes, tales como los anticuerpos de la presente invención.

Para la presente invención, *"(...) puede utilizarse cualquier tipo de línea celular en cultivo para expresar la ABM de la presente invención. En una realización preferente, se utilizan células CHO, células BHK, células NS0, células SP2/0, células de mieloma YO, células de mieloma de ratón P3X63, células PER, células PER.C6 ó células de hibridoma, otras células de mamífero, células de levadura, células de insecto o células vegetales como línea celular de fondo para generar las células huésped manipuladas de la invención"* (Párrafo [0108] página 58).

Asimismo, *"en realizaciones alternativas, pueden utilizarse otros sistemas de células huésped eucariótica, incluyendo células de levadura transformadas con vectores de expresión de levadura recombinantes que contienen la secuencia codificante de un ABM de la presente invención (...)"* (Párrafo [0113] página 60).

De acuerdo a los anteriores ejemplos, tampoco es necesario especificar el origen o tipo exacto de línea celular a ser transformada que se usa para la producción de los anticuerpos de la presente invención, y por lo tanto, se considera que la materia de la nueva reivindicación 18 es totalmente clara, superando así las objeciones del señor Examinador a este respecto.

- *"La reivindicación 45 no es clara porque no aporta ningún elemento de carácter técnico a la presente solicitud".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 45 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial.

Finalmente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar el anticuerpo del CEA. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NO ES UNA INVENCION.**

Ahora bien, el Señor Examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 12 y 21 no se considera una invención, de acuerdo con el Artículo 15 literal (b) de la Decisión 486/2000, ya que define el anticuerpo por su epítipo, el cual se considera una exclusión a la patentabilidad en razón a que forma parte del todo o parte de seres vivos tal y como se encuentran en la naturaleza.

En respuesta a este señalamiento, me permito manifestar que la reivindicación 12 actualmente presentada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

Ahora, muy respetuosamente me permito señalar que la reivindicación 21 ahora modificada (*nueva reivindicación 5*) reclama de manera clara **un anticuerpo del CEA** definido por: a) las secuencias de aminoácidos específicas para las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera (*característica técnica de la nueva reivindicación 1 de la cual la reivindicación 6 es dependiente*), y b) la unión de dicho anticuerpo al mismo epítipo que el anticuerpo monoclonal murino PR1A3.

En realidad, **el objeto de la invención, tal y como se reclama en la presente invención, no comprende material biológico existente en la naturaleza, y por lo tanto, si constituye materia patentable.** El hecho que la invención haga mención sobre la unión al epítipo que es el mismo al que se une el anticuerpo PR1A3 no significa que la presente solicitud se enfoque exclusivamente en reclamar dicho anticuerpo tal y como existe en la naturaleza.

Asimismo, me permito mencionar que el anticuerpo reclamado en la presente solicitud es obtenido en el laboratorio mediante el uso de ingeniería genética y técnicas moleculares. Al ser un anticuerpo obtenido a partir de la expresión secuencias compuestas

por material genético de diferentes fuentes, el material biológico obtenido no puede ser encontrado en organismos biológicos tal y como existen en la naturaleza.

De esta manera, el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión de ninguna manera está dirigido a proteger el todo o parte de un ser vivo, algún proceso biológico natural o material biológico existente en la naturaleza, toda vez que, tal y como se menciona en la descripción de la solicitud y en el nuevo capítulo reivindicatorio, la presente solicitud busca proteger el anticuerpo del CEA con las secuencias de aminoácidos específicas para las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y ligera.

Por lo tanto, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 15 de la Decisión Andina 486 de 2000, y se considera que si constituye una invención.

5. EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD.

A este respecto, el señor Examinador establece que el objeto de las reivindicaciones 35 a 42 tampoco sería patentable al referirse métodos terapéuticos para tratamiento en humanos, de acuerdo con el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486/2000.

Ante dicha objeción, me permito aclarar que las reivindicaciones 38 a 42 han sido eliminadas y no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio, de acuerdo a lo expuesto en el numeral 3.1 del presente memorial.

Por su parte, las reivindicaciones 35 a 37 (*nuevas reivindicaciones 20 a 22*) se han modificado de tal manera que ahora claramente enseñan que los métodos reivindicados se realizan *in vitro*. Con lo anterior, se elimina cualquier referencia a un método de tratamiento terapéutico en humanos y se consolida la patentabilidad de la materia reclamada en dichas reivindicaciones.

En este sentido, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS O SEGUNDOS USOS.

Por otra parte, el Señor Examinador establece que las reivindicaciones 43 y 44 indican los usos que pueden darse al anticuerpo del CEA, por lo que se considera que dichas reivindicaciones no son patentables de acuerdo a los Artículos 14 y 21 de la Decisión 486/2000.

Tomando en consideración la anterior objeción, me permito aclarar que, de acuerdo con las modificaciones expuestas en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 42 y 43 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

En este punto, considero pertinente aclarar ante ese Despacho que el concepto técnico no incluyó en su estudio el memorial presentado con fecha del 27 de septiembre de 2013, el cual corresponde al pago de la tasa adicional establecida para las reivindicaciones **11 a 37**. En este sentido, el capítulo reivindicatorio que debía ser estudiado estaba conformado por **37 reivindicaciones**, y por lo tanto, las objeciones a la patentabilidad de las reivindicaciones 38 a 45 no tenían lugar en el concepto técnico.

7. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 3 y 9 actualmente presentadas carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **Ashraf, S.Q. et al. "Humanized IgG1 antibody variants targeting membrane-bound carcinoembryonic antigen by antibody-dependant cellular cytotoxicity and phagocytosis". British Journal of Cancer, 2007. Vol 101, págs. 1758-1768 (D1), Conaghan, P. et al. "Targeted killing of colorectal cancer cell lines by a humanized IgG1 monoclonal antibody that binds to membrane-bound carcinoembryonic antigen". British Journal of Cancer, 2007. Vol 98, págs. 1217-1225 (D2), y US 5965710 A (D3)**, siendo el documento D1 considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 3 y 9.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en el tratamiento de cáncer colorectal divulgado en el documento D2, podría incluir los resultados en el desarrollo de anticuerpos humanizados hPRIA3 en el procedimiento del documento D1. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de la reivindicación 3 de la presente solicitud de patente.

Similarmente, el Señor Examinador también sugiere que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en la caracterización del anticuerpo monoclonal humano que se une al antígeno carcinoembrionario del documento D3, podría incluir las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera y pesada en el procedimiento del documento D1. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de la reivindicación 9 de la presente solicitud de patente.

En respuesta a lo anterior, y de conformidad con lo señalado en el numeral 3.1 del presente memorial, **las reivindicaciones 3 y 9 actualmente presentadas han sido**

eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio, con lo que se supera completamente la objeción realizada a éste respecto.

Sin embargo, me permito reiterar que **las enseñanzas de los mencionados documentos del arte previo, solas o en combinación, de ninguna manera pueden conducir a obtener el anticuerpo del CEA con las mismas secuencias de aminoácidos para las regiones variables de cadena pesada y ligera, tal y como se reclama dentro del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

En vista del nuevo capítulo reivindicatorio, la presente solicitud reclama de manera específica y exclusiva un anticuerpo aislado que se une al antígeno carcinoembrionario humano (CEA), en el que el anticuerpo comprende secuencias específicas de aminoácidos para las 6 CDRs de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera.

Con respecto a los efectos técnicos mejorados de la presente invención, me permito resaltar que el anticuerpo del CEA reclamado en la nueva reivindicación 1 no sólo constituye una nueva alternativa de enfoque terapéutico mejorado con diana en CEA para el tratamiento de cánceres sino que además presenta una ventaja sorprendente frente al arte previo puesto que **dicho anticuerpo posee una alta estabilidad y afinidad por el CEA.**

Para soportar lo anterior, los Ejemplos 4 y 5 y figuras 22 a 25 de la presente solicitud presentan nos análisis de estabilidad incrementada del anticuerpo reclamado en comparación con anticuerpos precursores y parentales. De acuerdo a los resultados, la afinidad relativa de las variantes utilizadas, medida en la forma bivalente, resultó de la siguiente manera: 5HFF12 > CH7A (Y98A/D99Y – SEC ID No. 223) > CH7A (Y98A – SEC ID No. 217) > CH7A > CH7A (E102Q) > CH7A (D99Y – SEC ID No. 218) > CH7A (D99H – SEC ID No. 219) > CH7A (A103T – SEC ID No. 222) > CH7A (V101F – SEC ID No. 220) > CH7A (W95Y) (Párrafo [0188] Ejemplo 4). Es importante resaltar que *“Se seleccionó el doble mutante (Y98A/D99Y) (SEC ID nº 223) para una manipulación adicional de la estabilidad, ya que mostraba una estabilidad elevada conservando una afinidad elevada para la diana CEA”* (Párrafo [0189] Ejemplo 4).

Teniendo en cuenta dicho señalamiento, es evidente que los anticuerpos de la presente invención presentan un sorprendente y mejorado efecto técnico, el cual no es sugerido ni puede ser derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo. Consecuentemente y dado que los documentos utilizados para objetar el nivel inventivo no pueden afectar la patentabilidad de la presente invención, **es claro que el anticuerpo del CEA de la solicitud en estudio cumple con los requisitos de patentabilidad y, por lo tanto, es merecedor del privilegio de patente solicitado.**

8. CONCESIÓN DE LA PRESENTE SOLICITUD EN OTRAS OFICINAS DE PATENTES.

Aparte de lo mencionado hasta el momento en el presente recurso, atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido considerada como materia patentable por parte de los examinadores de la USPTO, y como consecuencia de ello ha sido concedida la patente US 8,642,742 B2. Adjuntamos al presente recurso copia del documento de dicha patente americana y de la decisión de conceder una patente americana (Notice of Allowance). Para una pronta referencia, anexo al presente memorial me permito presentar copia de la carátula y del capítulo reivindicatorio de la dicha patente americana y la decisión de la USPTO de conceder una patente americana (Notice of Allowance).

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como una invención susceptible de patentabilidad, que es novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la USPTO, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

9. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar el anticuerpo aislado del antígeno carcinoembrionario humano (CEA) unido a membrana, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de la discusión del efecto técnico sorpréndete de la presente solicitud, se estableció de manera incontrovertible que anticuerpo del CEA, el cual es objeto de la solicitud en estudio, no puede ser anticipado y de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

LLOREDA CAMACHO & CO.

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

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- i) Copia de las páginas **100 a 103** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **22** reivindicaciones;
- ii) Copia de la portada y capítulo reivindicatorio de la patente americana US 8,642,742; y
- iii) Copia del Notice of Allowance de la patente US 8,642,742 por parte de la USPTO.

11. 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 LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une al antígeno carcinoembrionario humano (CEA) unido a membrana, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende:

- la CDR1 de cadena pesada de SEC ID nº 1,
- la CDR2 de cadena pesada de SEC ID nº 13,
- una CDR3 de cadena pesada seleccionada de entre el grupo que consiste de SEC ID nº 217, SEC ID nº 218, SEC ID nº 219, SEC ID nº 220, SEC ID nº 221, SEC ID nº 222, y SEC ID nº 223; y

una región variable de cadena ligera que comprende:

- la CDR1 de cadena ligera de SEC ID nº 39,
- la CDR2 de cadena ligera de SEC ID nº 49, y
- la CDR3 de cadena ligera de SEC ID nº 56.

2. El anticuerpo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo comprende los residuos de marco de CH1A1A (SEC ID nº 261) o CH1A1B (SEC ID nº 262).

3. El anticuerpo según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 95% idéntica a una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de SEC ID nº 233, SEC ID nº 234, SEC ID nº 235, SEC ID nº 239, SEC ID nº 241, SEC ID nº 242, SEC ID nº 243 y SEC ID nº 247 y la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 95% idéntica a la secuencia SEC ID nº 209.

4. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la CDR1 de cadena pesada de SEC ID nº 1, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID nº 13, y la CDR3 de cadena pesada de SEC ID nº 223; y una región variable de cadena ligera que comprende la CDR1 de cadena ligera de SEC ID nº 39, la CDR2 de cadena ligera de SEC ID nº 49, y la CDR3 de cadena ligera de SEC ID nº 56.

5. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las realizaciones de anticuerpo se unen al mismo epítipo, o son capaces de competir para la unión con el mismo epítipo, que el anticuerpo monoclonal murino PR1A3.

6. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anticuerpo se une a CEA unido a membrana con una K_d de 100 nM, 10 nM, 1 nM o inferior.
7. Un anticuerpo que se une al antígeno carcinoembrionario humano (CEA) unido a membrana, en el que la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre el grupo que consiste de SEC ID nº 233, SEC ID nº 234, SEC ID nº 235, SEC ID nº 239, SEC ID nº 241, SEC ID nº 242, SEC ID nº 243 y SEC ID nº 247, y en la que la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 209.
8. El anticuerpo según la reivindicación 7, en el que la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 239 o SEC ID nº 247, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID nº 209.
9. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anticuerpo comprende una región Fc que ha sido glucomanipulada.
10. El anticuerpo según la reivindicación 9, en el que por lo menos entre 20% y 100% de los oligosacáridos N-ligados en dicha región Fc no se encuentran fucosilados.
11. El anticuerpo según la reivindicación 9, en el que por lo menos entre 20% y 100% de los oligosacáridos N-ligados en dicha región Fc son bisectados.
12. El anticuerpo según la reivindicación 9, en el que por lo menos entre 20% y 50% de los oligosacáridos N-ligados en dicha región Fc son bisectados no fucosilados.
13. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el anticuerpo presenta por lo menos una función efectora incrementada.

14. El anticuerpo según la reivindicación 13, en el que por lo menos una función efectora incrementada se selecciona de entre el grupo que consiste de: afinidad de unión a receptor de Fc incrementada, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) incrementada, unión a células NK incrementada, unión a macrófagos incrementada, unión a monocitos incrementada, unión a células polimorfonucleares incrementada, señalización directa inductora de apoptosis, maduración de células dendríticas incrementada y cebado de células T incrementado.

15. El anticuerpo según la reivindicación 14, en el que el anticuerpo presenta una ADCC incrementada de entre por lo menos 40% y 100% en comparación con el anticuerpo parental no glucomanipulado.

16. Un polinucleótido aislado codificante del anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, el cual comprende las siguientes secuencias de ácidos nucleicos:

SEC ID nº 57 que contiene la secuencia codificante para la CDR1 de cadena pesada;

SEC ID nº 62 que codifica la CDR2 de cadena pesada;

SEC ID nº 249, SEC ID nº 250, SEC ID nº 251, SEC ID nº 252, SEC ID nº 253, SEC ID nº 254 y SEC ID nº 255 que contienen, respectivamente, las secuencias codificantes para la CDR3 de cadena pesada;

SEC ID nº 81 codifica la CDR1 de cadena ligera;

SEC ID nº 91 que codifica la CDR2 de cadena ligera; y

SEC ID nº 98 que codifica la CDR3 de cadena ligera.

17. Un vector que comprende el polinucleótido según la reivindicación 16.

18. Una célula huésped que comprende el vector según la reivindicación 17.

19. Una composición que comprende el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20. Un método de inducción *in vitro* de lisis celular de una célula tumoral, comprendiendo el método poner en contacto la célula tumoral con el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 ó la composición según la reivindicación 19.

21. El método según la reivindicación 20, en el que la célula tumoral se selecciona de entre el grupo que consiste de células de cáncer colorrectal, NSCLC (cáncer pulmonar de células no pequeñas), células de cáncer gástrico, células de cáncer pancreático y células de cáncer de mama.

22. El método según la reivindicación 20, en el que la lisis celular resulta inducida por la citotoxicidad dependiente de anticuerpos del anticuerpo.



US008642742B2

(12) **United States Patent**
Hofer et al.

(10) Patent No.: **US 8,642,742 B2**
(45) Date of Patent: **Feb. 4, 2014**

(54) ANTI-CEA ANTIBODIES

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

- (75) Inventors: **Thomas U. Hofer**, Zurich (CH); **Ralf Hosse**, Cham (CH); **Ekkehard Moessner**, Kreuzlingen (CH); **Pablo Umana**, Wollerau (CH)
- (73) Assignee: **Roche Glycart AG**, Schlieren (CH)
- (*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

CA	2 019 559 C	1/2002
EP	1176195 A1	1/2002
WO	93/01161 A1	1/1993
WO	95/06067 A1	3/1995
WO	99/54342 A1	10/1999
WO	03/056914 A1	7/2003
WO	03/078614 A2	9/2003
WO	03/084570 A1	10/2003
WO	03/085119 A1	10/2003
WO	2004/024927 A1	3/2004
WO	2004/057002 A2	7/2004
WO	2004/063351 A2	7/2004
WO	2004/065540 A2	8/2004
WO	2004/099249 A2	11/2004
WO	2004/101790 A1	11/2004
WO	2011/023787 A1	3/2011
WO	2011/039126 A1	4/2011
WO	2012/107417 A1 *	8/2012
WO	2012/117002 A1	9/2012

(21) Appl. No.: 13/408,171

(22) Filed: Feb. 29, 2012

(65) Prior Publication Data

US 2012/0251529 A1 Oct. 4, 2012

(30) Foreign Application Priority Data

Mar. 2, 2011 (EP) 11156665

- (51) Int. Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
- (52) U.S. Cl.
USPC 530/388.8; 530/387.3; 424/133.1;
424/174.1
- (58) Field of Classification Search
None
See application file for complete search history.

(56) References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,816,567 A	3/1989	Cabilly et al.
5,225,539 A	7/1993	Winter
5,591,828 A	1/1997	Bosslet et al.
5,872,215 A	2/1999	Osbourne et al.
5,876,691 A	3/1999	Chester et al.
5,965,710 A	10/1999	Bodmer et al.
6,180,370 B1	1/2001	Queen et al.
6,602,684 B1	8/2003	Umana et al.
6,632,927 B2	10/2003	Adair et al.
6,737,056 B1	5/2004	Presta
6,815,184 B2	11/2004	Stomp et al.
6,946,292 B2	9/2005	Kanda et al.
7,074,406 B2	7/2006	Black et al.
7,232,888 B2	6/2007	Begent et al.
7,321,026 B2	1/2008	Leung
7,432,063 B2	10/2008	Balint et al.
2003/0040606 A1	2/2003	Leung
2003/0115614 A1	6/2003	Kanda et al.
2003/0157108 A1	8/2003	Presta
2003/0175884 A1	9/2003	Umana et al.
2004/0093621 A1	5/2004	Shitara et al.
2004/0110282 A1	6/2004	Kanda et al.
2004/0110704 A1	6/2004	Yamane et al.
2004/0132140 A1	7/2004	Sato et al.
2004/0241817 A1	12/2004	Umana et al.
2005/0031613 A1	2/2005	Nakamura et al.
2010/0092997 A1	4/2010	Nakamura et al.
2011/0104148 A1 *	5/2011	Moessner et al. 424/133.1
2012/0244112 A1 *	9/2012	Ast et al. 424/85.2

OTHER PUBLICATIONS

Rudikoff et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 1982.*
Brown et al., J. Immunol. May 1996; 156(9):3285-91.*
Strome et al., The Oncologist, 2007; 12:1084-95.*
Brand et al., Anticancer Res. 2006; 26:463-70.*
Andersen et al., "Recombinant protein expression for therapeutic applications" Curr Opin Biotechnol. 13(2):117-23 (Apr. 2002).
Ashraf et al., "Humanised IgG1 antibody variants targeting membrane-bound carcinoembryonic antigen by antibody-dependent cellular cytotoxicity and phagocytosis" Br J Cancer 101(10):1758-68 (Nov. 2009).
Berinstein, "Carcinoembryonic antigen as a target for therapeutic anticancer vaccines: a review" J Clin Oncol. 20(8):2197-207 (2002).
Borth et al., "Efficient selection of high-producing subclones during gene amplification of recombinant Chinese hamster ovary cells by flow cytometry and cell sorting" Biotechnol Bioeng. 71(4):266-73 (2001).
Bowie et al., "Deciphering the message in protein sequences: tolerance to amino acid substitutions" Science 247(4948):1306-10 (1990).
Boxer et al., "Factors influencing variability of localisation of antibodies to carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with colorectal carcinoma—implications for radioimmunotherapy" Br J Cancer 65(6):825-31 (1992).
Brullag et al., "Improved sensitivity of biological sequence database searches" Comput Appl Biosci. 6(3):237-245 (1990).
Carter et al., "Humanization of an anti-p185^{HER2} antibody for human cancer therapy" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-4289 (May 1992).

(Continued)

Primary Examiner — Misook Yu
Assistant Examiner — Jessica H Roark
(74) Attorney, Agent, or Firm — Roche Glycart AG

(57) ABSTRACT

The present invention provides antigen binding molecules (ABMs) which bind membrane-bound CEA, including ABMs with improved therapeutic properties, and methods of using the same.

-continued

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Glu	Phe
		20						25					30		
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
	35					40						45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Lys	Thr	Gly	Glu	Ala	Thr	Tyr	Val	Glu	Glu	Phe
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Val	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Val	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65				70				75					80	
Leu	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Trp	Asp	Phe	Tyr	Asp	Tyr	Val	Glu	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
		100						105					110		
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

What is claimed is:

1. An isolated antibody which binds membrane-bound CEA, wherein the antibody comprises a heavy chain variable region comprising:

the heavy chain CDR1 of SEQ ID NO: 1,
the heavy chain CDR2 of SEQ ID NO: 13, and
a heavy chain CDR3 selected from the group consisting of
SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219,
SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 222,
and SEQ ID NO: 223; and

a light chain variable region comprising:
the light chain CDR1 of SEQ ID NO: 39,
the light chain CDR2 of SEQ ID NO: 49, and
the light chain CDR3 of SEQ ID NO: 56.

2. The antibody of claim 1, wherein the antibody comprises the framework residues of CH1A1A (SEQ ID NO: 261) or CH1A1B (SEQ ID NO: 262).

3. The antibody of claim 1, wherein the antibody comprises a heavy chain variable region comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 243, and SEQ ID NO: 247 and a light chain variable region comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 209.

4. The antibody of claim 1, wherein the antibody comprises an Fc region that has been glycoengineered.

5. The antibody of claim 4, wherein at least about 20% to about 100% of the N-linked oligosaccharides in the Fc region are nonfucosylated.

6. The antibody of claim 4, wherein at least about 20% to about 100% of the N-linked oligosaccharides in the Fc region are bisected.

7. The antibody of claim 4, wherein at least about 20% to about 50% of the N-linked oligosaccharides in the Fc region are bisected, nonfucosylated.

8. The antibody of claim 4, wherein the antibody has at least one increased effector function.

9. The antibody of claim 8, wherein the at least one increased effector function is selected from the group con-

sisting of: increased Fc receptor binding affinity, increased antibody-mediated cellular cytotoxicity (ADCC), increased binding to NK cells, increased binding to macrophages, increased binding to monocytes, increased binding to polymorphonuclear cells, direct signaling inducing apoptosis, increased dendritic cell maturation, and increased T cell priming.

10. The antibody of claim 9, wherein the antibody has an increase in ADCC of at least about 40% to about 100% as compared to the non-glycoengineered parent antigen binding molecule.

11. A composition comprising the antibody of claim 9 and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A method of inducing cell lysis of a tumor cell that expresses CEA, the method comprising contacting the tumor cell with the antibody of claim 1.

13. The method of claim 12, wherein the tumor cell is selected from the group consisting of a colorectal cancer cell, NSCLC (non-small cell lung cancer) cell, gastric cancer cell, pancreatic cancer cell and breast cancer cell.

14. The method of claim 12, wherein the cell lysis is induced by antibody dependent cell cytotoxicity of the antibody.

15. A method of treating a subject having a cancer that expresses CEA, the method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the antibody of claim 1.

16. The method of claim 15, wherein the antibody is administered in combination with chemotherapy or radiation therapy.

17. A composition comprising the antibody of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

18. The method of claim 15, wherein the cancer is selected from the group consisting of colorectal cancer, NSCLC (non-small cell lung cancer), gastric cancer, pancreatic cancer and breast cancer.

* * * * *

Notice of Allowability	Application No. 13/408,171	Applicant(s) HOFFER ET AL.	
	Examiner JESSICA H. ROARK	Art Unit 1643	AIA (First Inventor to File) Status No

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED In this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☐ This communication is responsive to 8/8/13.
☐ A declaration(s)/affidavit(s) under 37 CFR 1.130(b) was/were filed on _____.
2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.
3. ☒ The allowed claim(s) is/are 2,3,8-15 and 19-26. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov.
4. ☒ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).
Certified copies:
 - a) ☒ All b) ☐ Some c) ☐ None of the:
 1. ☒ Certified copies of the priority documents have been received.
 2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.
 3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* Certified copies not received: _____.

Applicant has **THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE"** of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in ABANDONMENT of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ **CORRECTED DRAWINGS** (as "replacement sheets") must be submitted.
☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.
 Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).
6. ☐ **DEPOSIT OF and/or INFORMATION** about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL.

Attachment(s)

1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892) 2. ☒ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date <u>8/8/13 and 8/9/13</u> 3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material 4. ☒ Interview Summary (PTO-413), Paper No./Mail Date <u>9/16/13</u> .	5. ☒ Examiner's Amendment/Comment 6. ☒ Examiner's Statement of Reasons for Allowance 7. ☐ Other _____.
--	---

/J. H. R./ Examiner, Art Unit 1643	/Misook Yu/ Supervisory Patent Examiner, Art Unit 1642
---------------------------------------	---