

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-090225- -00007-0000

Fecha: 2012-08-29 16:24:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Re: PI.-GLYCART BIOTECHNOLOGY AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE SE ENLAZAN A EGFR Y VECTORES QUE LAS CODIFICAN".-Clase C07K 16/28.-Expediente número 07-090.225.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 1 de Junio de 2012.
2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de no es una invención, Claridad del título y el capítulo reivindicatorio, Unidad de Invención y Nivel Inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.
3. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito señalar que el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual reemplaza al documento presentado originalmente (conformado por 199 reivindicaciones) y está compuesto por 52 reivindicaciones plenamente sustentadas en la descripción y en el capítulo reivindicatorio original.

En este punto considero de gran importancia resaltar que la reivindicación 1 de dicho nuevo capítulo reivindicatorio es la única reivindicación independiente, de manera que las nuevas reivindicaciones 2 a 52 dependen directa o indirectamente de dicha nueva reivindicación 1.

Así mismo considero relevante señalar que las nuevas reivindicaciones 1 a 28 se encuentran dirigidas a proteger una molécula de unión al antígeno anti-EGFR caracterizada plenamente por las CDR's de sus dominios variables de cadena pesada y ligera. Por su parte, la nueva reivindicación 29 protege una composición que comprende dicha molécula de unión al antígeno de las reivindicaciones precedentes, las reivindicaciones 30 a 51 protegen el polipéptido que comprende los dominios variables de cadena pesada y ligera de la molécula de unión a antígeno de la reivindicación 1, el polinucleótido que codifica dicho polipéptido, el vector que comprende dicho polinucleótido y la célula hospedera que comprende dicho polinucleótido o dicho vector. Finalmente, la reivindicación 52 está dirigida a proteger el método de producción de la molécula de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 1.

De lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud de patente presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. OBJECIONES FRENTE A LAS REIVINDICACIONES QUE NO SE CONSIDERAN UNA INVENCION

Ahora bien, el señor Examinador aduce lo siguiente en su Concepto Técnico:

"El objeto de las reivindicaciones 45, 47, 48, 49, 50, 195 no se considera una invención, de acuerdo con el Art. citado, ya que corresponde a aislamientos de moléculas presentes en la naturaleza"

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 45, 47, 48, 49, 50 y 195 originalmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. TÍTULO DE LA SOLICITUD

De otro lado, el señor Examinador asevera que el título debe ser modificado debido a que contiene la palabra 'uso', lo cual no es materia patentable de conformidad con el Artículo 14 de la Decisión 486 de 2000.

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la expresión '*...y usos de las mismas*' del título de la invención, razón por la cual el nuevo título se lee como sigue:

"MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE SE ENLAZAN A EGFR Y VECTORES QUE LAS CODIFICAN"

Dicha modificación permite superar completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

6. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

El señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio con base en los siguientes argumentos:

- ***"El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes (32), lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Según lo divulgado en la descripción el solicitante desea reclamar anticuerpos con especificidad de unión a ICR62 de rata y que ha sido glicomanipulados para mejorar la afinidad de unión y función efectora del receptor Fc***

(folios 61 y 62), sin embargo tal como se encuentra escrito el capítulo reivindicatorio no es posible identificar cual es la estructura de dichos anticuerpos a través de las secuencias peptídicas que conforman las cadenas variables ligera y pesada o los CDR's presentes en dichas cadenas. Por otra parte, el solicitante presenta una serie de secuencias polinucleótidas y peptídicas que conforman proteínas de fusión, pero no especifica cómo se conforman dichas proteínas fusionadas ni cual es la función esperada. El solicitante debe aclarar como dichas secuencias se unen para conformar los anticuerpos con la actividad deseada. El solicitante debe modificar las reivindicaciones de manera que sean redactadas con la estructura: "Preámbulo - enlace gramatical - parte característica", donde el preámbulo indica cuál es el objeto de la invención"

En respuesta a lo anterior me permito señalar lo siguiente:

- a) De conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión ahora está conformado por 52 reivindicaciones, de las cuales únicamente la reivindicación 1 es independiente;
- b) Así mismo me permito destacar que en dicha nueva reivindicación 1 se establece claramente que la molécula de unión al antígeno reivindicada se caracteriza porque se une específicamente a EGFR;
- c) Por su parte, resulta de gran importancia destacar que en dicha nueva reivindicación 1 también se han definido los dominios variables de cadena pesada y ligera de la molécula de unión al antígeno reivindicada.

Visto lo anterior me permito manifestar que la reivindicación 1, -tal como ha sido modificada-, define de manera clara la materia revelada por el solicitante, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 11 no son claras porque no explican la función de los polinucleótidos reclamados, lo cual no permite una búsqueda en el estado del arte certera frente a la novedad de la invención"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que las reivindicaciones 2 a 52 del nuevo capítulo reivindicatorio son dependientes de la nueva reivindicación 1, la cual a su vez establece que la molécula de unión al antígeno que se pretende proteger se caracteriza porque se une específicamente a EGFR.

- ***"La reivindicación 13 reclama las mismas secuencias de polinucleótidos de las reivindicaciones 6 y 10, además las refiere como si fueran secuencias peptídicas, el solicitante debe eliminar las repeticiones o aclarar cuales son las secuencias peptídicas reclamadas"***

Atendiendo a lo anterior, el solicitante ha decidido eliminar cualquier duplicación de materia existente en el capítulo reivindicatorio presentado originalmente. En este sentido considero de gran importancia resaltar que las reivindicaciones dependientes se encuentran dirigidas a proteger una selección más estrecha de la materia definida en la reivindicación 1, lo cual de ninguna manera representa una duplicación de materia o una ampliación del objeto de la reivindicación independiente.

- ***"Las reivindicaciones 14 a 33 y 146 no son claras porque pretenden caracterizar un polinucleótido por su porcentaje de identidad con ciertas SEQ ID NO. Se recuerda al solicitante que no se aceptan definiciones indicando porcentajes de homología o identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida o nucleótida exacta a la que se refiere. El solicitante debe aclarar cuales son las secuencias exactas que desea reclamar, e identificarlas en el listado de secuencias adjunto"***

Frente a éste particular me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no comprende reivindicaciones dirigidas a proteger polinucleótidos caracterizados por un determinado porcentaje de identidad con ciertas SEQ ID NO., con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 34 a 40 no son claras porque pretenden caracterizar los polinucleótidos reclamados por el péptido que codifican o por su origen pero no por su estructura, es decir, su secuencia polinucleotídica"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar lo siguiente:

- a) La nueva reivindicación 31 en efecto se encuentra dirigida a proteger un polinucleótido aislado caracterizado porque codifica el polipéptido definido en las reivindicaciones precedentes.
- b) Ahora bien, contrario a lo afirmado por el señor Examinador, me permito señalar que la caracterización de un polinucleótido a partir del polipéptido que éste codifica de ninguna manera le resta claridad a la materia objeto de protección debido a que cada amino ácido en una secuencia polipeptídica

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

puede ser codificado por un número limitado de codones trinucleótidos (hecho bien conocido por la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión), y por lo tanto, es claro que cualquier secuencia polipeptídica únicamente puede ser codificada por un número limitado de secuencias polinucleótidas.

- c) Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la persona con conocimientos técnicos en biología molecular está en plena capacidad de determinar todas las secuencias polinucleótidas que codifican las secuencias polipeptídicas abarcadas por la reivindicación 31 de la presente invención con base en las secuencias SEQ ID NO. definidas en las reivindicaciones precedentes. De manera específica me permito señalar que la persona medianamente versada en la materia está en capacidad de traducir una secuencia polinucleotídica particular mediante el uso de una carta de codones trinucleótidos estándar para amino ácidos, luego de lo cual dicha persona compararía la secuencia polipeptídica traducida con las secuencias polipeptídicas de la reivindicación 31 para así determinar si una determinada secuencia polinucleotídica está comprendida en dicha reivindicación.

Visto lo anterior, me permito señalar que existe plena certeza de las secuencias polinucleotídicas que caen dentro del alcance de la nueva reivindicación 31 de la solicitud de patente en cuestión, razón por la cual atentamente me permito solicitar a ese Despacho la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 41 y 42 que se refieren a vectores de expresión que contienen una secuencia polinucleotídica reclamada en alguna otra reivindicación no son claras porque no identifican el tipo de vector"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar lo siguiente:

- a) La nueva reivindicación 45 en efecto se encuentra dirigida a proteger un vector que comprende un polinucleótido de acuerdo con las reivindicaciones precedentes.
- b) Ahora bien, el término '*vector*' es plenamente conocido por la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión, existiendo además numerosos ejemplos de vectores que pueden emplearse para expresar los polinucleótidos de la solicitud de patente en cuestión, dentro de los cuales se encuentran aquellos mencionados en la página 79 de la descripción.
- c) Por lo tanto, resulta inadecuado restringir el alcance de la solicitud a un vector específico, toda vez que el efecto técnico logrado a través de la materia revelada en la presente invención de ninguna manera depende del tipo de

vector empleado para la expresión de los polinucleótidos en cuestión, y su restricción a un vector en particular permitiría que terceras personas interesadas puedan explotar el producto sin infringir la eventual patente de invención.

Visto lo anterior, atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 43, 44, 46, 101 a 129 que se refieren a células hospederas no son claras porque no especifican el tipo de célula, la modificación que tiene (secuencia introducida o mutación realizada) y el número de depósito biológico de la misma"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar lo siguiente:

- a) Las nuevas reivindicaciones 46 a 51 en efecto se encuentran dirigidas a proteger una célula hospedera que comprende un polinucleótido de acuerdo con las reivindicaciones precedentes.
- b) Ahora bien, el término '*célula hospedera*' es plenamente conocido por la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión, existiendo además numerosos ejemplos de células hospederas que pueden emplearse para expresar los polinucleótidos de la solicitud de patente en cuestión, dentro de los cuales se encuentran aquellos mencionados en la página 76 de la descripción.
- c) Por lo tanto, resulta inadecuado restringir el alcance de la solicitud a una célula hospedera específica, toda vez que el efecto técnico logrado a través de la materia revelada en la presente invención de ninguna manera depende del tipo de célula hospedera empleada para la expresión de los polinucleótidos en cuestión, y su restricción a una célula hospedera en particular permitiría que terceras personas interesadas puedan explotar el producto sin infringir la eventual patente de invención.
- d) Por último, considero de gran importancia aclarar que la modificación realizada a la célula hospedera es la introducción de los polinucleótidos reivindicados.

Visto lo anterior, atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 51, 52, 62 a 95, 130 a 138, 154 a 157 y 168 a 182 no son claras porque no caracterizan el anticuerpo reclamado de manera correcta, se recuerda al solicitante que un anticuerpo debe caracterizarlo a partir de su estructura completa, mencionando las***

secuencias que lo conforman en la cadena ligera y la cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 cdr's que conforman ambas cadenas"

Frente a éste particular me permito señalar que en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión se definen las moléculas de unión a antígeno allí reveladas por los dominios variables de cadena pesada y cadena ligera, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 53 y 54 no son claras porque no definen las variantes de los péptidos reclamados"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión no se definen los polipéptidos reivindicados por variantes de los mismos, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"La reivindicación 59 que se refiere a "El polipéptido aislado de acuerdo con las reivindicaciones 57 o 58, donde dicho polipéptido es un polipéptido de fusión", sin embargo ninguna de las reivindicaciones mencionadas aclara qué péptidos conforman la proteína de fusión. El solicitante debe aclarar cuáles son los polipéptidos fusionados, y cual es el resultado esperado de dicha proteína de fusión"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión se ha eliminado cualquier alusión a polipéptidos de fusión, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 96 a 98 y 158 a 167 que se refieren a un método para la obtención de una molécula de unión a antígeno no es clara ya que se refiere al cultivo de una célula que no está correctamente caracterizada en las reivindicaciones 43 y 44, y no especifica los pasos para recuperar la molécula de unión a antígeno del medio de cultivo"***

En respuesta a lo anterior atentamente me permito señalar ante ese Despacho que los posibles métodos para recuperar una molécula de unión al antígeno de un medio de cultivo son completamente conocidos por la persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión, razón por la cual su definición explícita en el capítulo reivindicatorio no resulta necesaria para que el método revelado pueda ser reproducido por terceras personas interesadas.

Pese a lo anterior considero relevante destacar que dicha persona interesada encuentra en la página 122 de la descripción un ejemplo de procedimiento experimental para llevar a cabo la recuperación de moléculas de unión al antígeno desde un medio de cultivo.

- ***"Las reivindicaciones 99, 100 y 185 a 189 no es clara ya que la composición es descrita usando como referencia reivindicaciones en las cuales las moléculas reclamadas no se encuentran correctamente caracterizadas"***

Frente a éste particular me permito manifestar que en el nuevo capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión las moléculas de unión al antígeno reveladas están plenamente caracterizadas por sus respectivos dominios variables de cadena pesada y ligera.

- ***"Las reivindicaciones 140, 143, 145, 146, 148, 150, 152, 183 y 193 reclaman polinucleótidos que corresponden a las mismas secuencias, el solicitante debe eliminar las repeticiones"***

Atendiendo a lo anterior y de conformidad con lo expuesto en el numeral 3 del presente memorial, me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar cualquier duplicación de materia existente en el capítulo reivindicatorio presentado originalmente.

- ***"Las reivindicaciones 147, 144, 142, 139, 149 y 151 que se refieren a polinucleótidos no son claras porque no caracterizan dichos polinucleótidos por su secuencia, y además la redacción da a entender que dichas reivindicaciones se refieren a los mismos polinucleótidos. El solicitante debe eliminar las repeticiones e identificar la estructura de las moléculas reclamadas"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar cualquier duplicación de materia existente en el capítulo reivindicatorio presentado originalmente, así como también ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio de tal manera que ahora las moléculas de unión al antígeno reveladas se encuentran definidas específicamente por las secuencias SEQ ID NO para cada una de las CDR's de los dominios variables de cadena ligera y pesada.

- ***"Las reivindicaciones 153 y 192 no son claras porque el péptido reclamado no es caracterizado por su estructura, es decir, su secuencia con su respectivo SEQ ID NO."***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que en el nuevo capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión se han definido las moléculas de unión al

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

antígeno reveladas mencionando específicamente las secuencias SEQ ID NO para cada una de las CDR's de los dominios variables de cadena ligera y pesada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 190 y 191 reclaman polinucleótidos con las mismas secuencias reclamadas en la reivindicación 6"***

Atendiendo a lo anterior, el solicitante ha decidido eliminar cualquier duplicación de materia existente en el capítulo reivindicatorio presentado originalmente.

- ***"La reivindicación 194 reclama una molécula de unión a antígeno con las mismas secuencias que la 57, el solicitante debe eliminar las repeticiones"***

Atendiendo a lo anterior, el solicitante ha decidido eliminar cualquier duplicación de materia existente en el capítulo reivindicatorio presentado originalmente.

- ***"La reivindicación 196 no es clara porque reclama un péptido pero lo caracteriza por sustituciones de codones, además no caracteriza el péptido por su secuencia ni especifica cuales son dichas sustituciones"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión no se definen los polipéptidos reivindicados por sustituciones de codones, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 197, 198, 199 no son claras porque definen la molécula de unión a antígeno por un resultado esperado y no por su estructura, es decir, a partir de su estructura completa, mencionando las secuencias que la conforman en la cadena ligera y la cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas"***

Frente a éste particular me permito señalar que en el nuevo capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión se han definido las moléculas de unión al antígeno reveladas mencionando específicamente las secuencias SEQ ID NO para cada una de las CDR's de los dominios variables de cadena ligera y pesada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

Finalmente y en vista lo planteado previamente, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

7. UNIDAD DE INVENCION DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la unidad de invención de la solicitud argumentando básicamente que existen cuatro grupos inventivos que no comparten un concepto inventivo integral debido a que no se indica cuál es la relación entre las estructuras reclamadas.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado de tal manera que ahora la reivindicación 1 es la única reivindicación independiente, lo cual permite demostrar que toda la materia revelada en dicho nuevo capítulo reivindicatorio (ácidos nucleicos, proteínas, vectores y células hospederas) comparte un único concepto inventivo.

Lo anterior corresponde precisamente a lo mencionado por el señor Examinador en el párrafo de su Concepto Técnico que se transcribe a continuación:

"No existe un concepto común integral, ya que el solicitante no indica cual es la relación entre las estructuras reclamadas: ácido nucleico-proteína-vector-célula hospedera, dicho concepto se vería justificado sí y solo sí el ácido nucleico es aquel que codifica para una proteína, que dicho ácido está incluido en un vector que hace parte de una célula hospedera. Sin embargo, las reivindicaciones están escritas de manera independiente, de manera que no es posible establecer que secuencias nucleótidos codifican para cuales secuencias peptídicas, ni de como dichas estructuras se relacionan con los vectores y células hospederas reclamadas."

Por lo tanto, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión permiten superar completamente las objeciones de unidad de invención realizadas por el señor Examinador.

8. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

Finalmente, el señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(D1) → WO 2004/065540

(D2) → WO 95/20045

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que la diferencia entre la invención, tal y como está definida en la reivindicación 75, y el ejemplo 1 del documento D1 consiste en que la invención se refiere a anticuerpos anti-EGFR correspondientes a derivados de ICR62 de rata. Por su parte, de acuerdo con el señor Examinador la diferencia entre la reivindicación 75 de la solicitud y el documento D2 consiste en que en la invención se modifica la glicosilación de los anticuerpos ICR62 de

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

rata. Sin embargo, el señor Examinador asevera que dicha modificación de la glicosilación ya está divulgada en el documento D1, por lo cual la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión resulta obvia para la persona medianamente versada en la materia.

En vista de lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho el inequívoco carácter inventivo de la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

- (a) De conformidad con lo mencionado en la página 2 de la descripción de la solicitud de patente en cuestión, el EGFR es expresado sistemáticamente sobre la superficie de tejidos normales, particularmente sobre tejidos epiteliales de la piel, hígado y tracto gastrointestinal. Ahora bien, dada esa expresión sistemática de EGFR sobre tejidos normales, la persona medianamente versada en la materia habría esperado que la administración de una molécula de unión a antígeno anti-EGFR que presenta una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo incrementada (ADCC por sus siglas en inglés) presentara a su vez un aumento en la toxicidad sistémica generada.

Sin embargo, ninguno de los documentos D1 y D2 le enseña o sugiere a la persona medianamente versada en la materia que las moléculas de unión a antígeno reveladas en la solicitud de patente en cuestión presentan un efecto sorprendente debido a que son capaces de incrementar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos pero sin generar algún incremento de la toxicidad sistémica.

- (b) En efecto, el documento D1 simplemente discute la glicomanipulación del anticuerpo C225 quimérico, el cual es un anticuerpo monoclonal quimérico que tiene una región variable de ratón y una región constante de humano (en la página 58 de la descripción de la solicitud de patente en cuestión se menciona Erbitux®, la cual es la marca comercial de dicho anticuerpo C225). Por lo tanto, es claro que dicho documento D1 no proporciona ninguna enseñanza, sugerencia o expectativa razonable de que el empleo de las CDR's de ICR62 de rata como material de partida para desarrollar moléculas de unión a antígeno como aquellas reveladas en la presente invención, esto es, moléculas caracterizadas porque son capaces de incrementar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos pero sin generar algún incremento de la toxicidad sistémica.

Adicionalmente, tal y como se discute en la página 58 de la descripción, es claro que el anticuerpo C225 divulgado en el documento D1 está fuertemente asociado con toxicidades entre las que se cuentan reacciones alérgicas y reacciones de piel en los pacientes a los que se les administra dicho anticuerpo.

- (c) Ahora bien, al analizar las enseñanzas del documento D2 es claro que dicha anterioridad no permite superar las deficiencias del documento D1 para obtener las moléculas de unión al antígeno de la presente invención, toda vez que, tal y como se discute en la página 58 (primer párrafo) de la presente invención, el anticuerpo ICR62 mencionado en D2 es un anticuerpo totalmente de roedores y su administración a seres humanos da como resultado una respuesta HARA en algunos pacientes, incluso luego de la administración de una única dosis.
- (d) Contrario a lo enseñado en los documentos D1 y D2 el solicitante de la invención en cuestión ha encontrado de manera sorprendente que las moléculas de unión a antígeno anti-EGFR glicomanipuladas y humanizadas reveladas en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud no generan toxicidades significantes, incluso a pesar de que tales moléculas mostraron un incremento hasta de 1000 veces en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos una vez se llevó a cabo su glicomanipulación, tal y como se desprende de lo divulgado por el solicitante en las figuras 9 y 10, los ejemplos 3 y 4, así como en las páginas 187 y 188 de la descripción.

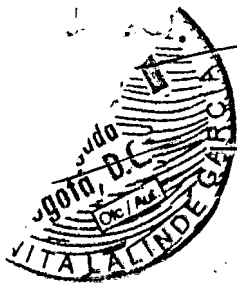
Así mismo, a partir de los datos preclínicos revelados por el solicitante en los ejemplos de la descripción, es claro que el tratamiento de primates con una molécula de unión a antígeno anti-EGFR de acuerdo con la invención generó cambios en el peso corporal dentro de los rangos normales esperados y no implicó la generación de efectos no clínicos relacionados con dicho tratamiento (ver por ejemplo, lo descrito en el primer párrafo de la página 187 de la descripción).

Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

9. CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas del estado de la técnica anterior, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 52 reivindicaciones y reemplaza al documento presentado originalmente.



JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

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 LLORED RICAURTE

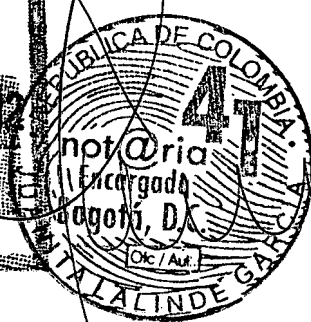
T. P. 53.215

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 identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53705 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 22 AGO 2012
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. FINO 139:690(713) de Usaquén



Handwritten notes:
Nataly
C.C. 19.393.013

Glycart Biotechnology
AG
Exp. 07-090.225

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión al antígeno, glicomanipulada, humanizada que se une específicamente a EGFR, donde dicha molécula de unión al antígeno comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera, donde dicho dominio variable de cadena pesada comprende:

- (a) una CDR1 de cadena pesada seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:123, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:73, y SEQ ID NO:125; y,
- (b) una CDR2 de cadena pesada seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:99, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:103 y SEQ ID NO:105; y,
- (c) la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO:107; y

donde dicho dominio variable de cadena ligera comprende:

- (a) la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO:111 o SEQ ID NO:113; y
- (b) la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO:115; y
- (c) la CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO:117.

2. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 1, en donde dicho dominio variable de cadena pesada comprende:

- (a) una CDR1 de cadena pesada seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:59 y SEQ ID NO:65; y,
- (b) una CDR2 de cadena pesada seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:97; y,

- (c) la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO:107; y

donde dicho dominio variable de cadena ligera comprende:

- (a) la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO:113; y
- (b) la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO:115; y
- (c) la CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO:117.

3. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 2, en donde dicho dominio variable de cadena pesada comprende:

- (a) la CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO:53; y,
- (b) la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO:79; y,
- (c) la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO:107; y

donde dicho dominio variable de cadena ligera comprende:

- (a) la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO:113; y
- (b) la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO:115; y
- (c) la CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO:117.

4. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 2, en donde dicho dominio variable de cadena pesada comprende:

- (a) la CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO:59; y,
- (b) la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO:91; y,
- (c) la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO:107; y

donde dicho dominio variable de cadena ligera comprende:

- (a) la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO:113; y
- (b) la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO:115; y

(c) la CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO:117.

5. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 2, en donde dicho dominio variable de cadena pesada comprende:

(a) la CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO:65; y,

(b) la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO:97; y,

(c) la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO:107; y

donde dicho dominio variable de cadena ligera comprende:

(a) la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO:113; y

(b) la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO:115; y

(c) la CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO:117.

6. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 1, en donde dicho dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:121; y en donde dicho dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:49 y SEQ ID NO:51.

7. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 6, en donde dicho dominio variable de cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:15, y donde dicho dominio variable de cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:45.

8. La molécula de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicha molécula de unión al antígeno comprende una región Fc.

9. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 8, en donde dicha molécula de unión al antígeno ha sido glicomanipulada para modificar los oligosacáridos en la región Fc.
10. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 9, donde dicha región Fc tiene un número reducido de residuos de fucosa en comparación con la molécula de unión al antígeno no glicomanipulada.
11. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 9, donde dicha molécula de unión al antígeno tiene una razón incrementada de residuos GlcNAc a residuos de fucosa en la región Fc en comparación con la molécula de unión al antígeno no glicomanipulada.
12. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 9, donde dicha región Fc tiene una proporción incrementada de oligosacáridos bisectados en comparación con la molécula de unión al antígeno no glicomanipulada.
13. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 9, donde dichos oligosacáridos modificados son complejos bisectados.
14. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 9, donde dicha molécula de unión al antígeno tiene una proporción incrementada de oligosacáridos no fucosilados, bisectados en la región Fc de dicha molécula de unión al antígeno en comparación con la molécula de unión al antígeno no glicomanipulada.
15. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde dichos oligosacáridos no fucosilados, bisectados son híbridos.
16. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde dichos oligosacáridos no fucosilados, bisectados son complejos.
17. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 50% de los oligosacáridos en dicha región Fc son bisectados.

18. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 70% de los oligosacáridos en dicha región Fc son bisectados.
19. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 90% de los oligosacáridos en dicha región Fc son bisectados.
20. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 50% de los oligosacáridos en dicha región Fc son no fucosilados.
21. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 75% de los oligosacáridos en dicha región Fc son no fucosilados.
22. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 90% de los oligosacáridos en dicha región Fc son no fucosilados.
23. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 20% de los oligosacáridos en dicha región Fc son bisectados y no fucosilados.
24. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 35% de los oligosacáridos en dicha región Fc son bisectados y no fucosilados.
25. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 14, donde al menos el 70% de los oligosacáridos en dicha región Fc son bisectados y no fucosilados.
26. La molécula de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde dicha molécula de unión al antígeno es un anticuerpo.
27. La molécula de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde dicha molécula de unión al antígeno es un fragmento de anticuerpo.
28. La molécula de unión al antígeno de la reivindicación 27, donde dicho fragmento de anticuerpo es seleccionado del grupo conformado por un fragmento scFv, un fragmento Fv, un fragmento F(ab')₂, un minicuerpo, un diacuerpo, un triacuerpo y un tetracuerpo.

29. Una composición que comprende la molécula de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 y un portador farmacéuticamente aceptable.

30. Un polipéptido aislado que comprende el dominio variable de cadena pesada o el dominio variable de cadena ligera de la molécula de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

31. Un polinucleótido aislado que codifica el polipéptido de la reivindicación 30.

32. El polinucleótido aislado de la reivindicación 31, donde dicho polinucleótido comprende:

- (a) una secuencia seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74 y SEQ ID NO: 124; y,
- (b) una secuencia seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104 y SEQ ID NO: 106; y,
- (c) SEQ ID NO: 108.

33. El polinucleótido aislado de la reivindicación 32, donde dicho polinucleótido comprende:

- (a) una secuencia seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 60 y SEQ ID NO: 66; y,
- (b) una secuencia seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 92 y SEQ ID NO: 98; y,
- (c) SEQ ID NO: 108.

34. El polinucleótido aislado de la reivindicación 33, donde dicho polinucleótido comprende:

- (a) SEQ ID NO: 54; y,
- (b) SEQ ID NO: 80; y,
- (c) SEQ ID NO: 108.

35. El polinucleótido aislado de la reivindicación 33, donde dicho polinucleótido comprende:

- (a) SEQ ID NO: 60; y,
- (b) SEQ ID NO: 92; y,
- (c) SEQ ID NO: 108.

36. El polinucleótido aislado de la reivindicación 33, donde dicho polinucleótido comprende:

- (a) SEQ ID NO: 66; y,
- (b) SEQ ID NO: 98; y,
- (c) SEQ ID NO: 108.

37. El polinucleótido aislado de la reivindicación 31, donde dicho polinucleótido comprende una secuencia seleccionada del grupo conformado por: SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40 y SEQ ID NO: 120.

38. El polinucleótido aislado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32-36, donde dicho polinucleótido comprende adicionalmente:

- (d) SEQ ID NO: 112 ó SEQ ID NO: 114; y,

(e) SEQ ID NO: 116 ó SEQ ID NO:118; y,

(f) SEQ ID NO: 119.

39. El polinucleótido aislado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32-36, donde dicho polinucleótido comprende adicionalmente:

(d) SEQ ID NO:114; y,

(e) SEQ ID NO:118; y,

(f) SEQ ID NO: 119.

40. El polinucleótido aislado de la reivindicación 37, donde dicho polinucleótido comprende adicionalmente una secuencia seleccionada del grupo conformado por : SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50 y SEQ ID NO: 52.

41. El polinucleótido aislado de la reivindicación 40, donde dicho polinucleótido comprende SEQ ID NO: 16 y SEQ ID NO: 46.

42. El polinucleótido aislado de la reivindicación 31, en donde dicho polinucleótido comprende:

(a) SEQ ID NO: 112 ó SEQ ID NO:114; y,

(b) SEQ ID NO: 116 ó SEQ ID NO:118; y,

(c) SEQ ID NO: 119.

43. El polinucleótido aislado de la reivindicación 42, en donde dicho polinucleótido comprende:

(a) SEQ ID NO: 114; y,

(b) SEQ ID NO: 118; y,

(c) SEQ ID NO: 119.

44. El polinucleótido aislado de la reivindicación 31, en donde dicho polinucleótido comprende una secuencia seleccionada del grupo conformado por : SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50 y SEQ ID NO: 52.

45. Un vector que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31-44.

46. Una célula hospedera que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31-44, o el vector de la reivindicación 45.

47. Una célula hospedera que comprende un primer polinucleótido y un segundo polinucleótido, donde dicho primer polinucleótido es el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 32-36, y donde dicho segundo polinucleótido es el polinucleótido de la reivindicación 42 o la reivindicación 43.

48. Una célula hospedera que comprende un primer polinucleótido y un segundo polinucleótido, donde dicho primer polinucleótido es el polinucleótido de la reivindicación 37, y donde dicho segundo polinucleótido es el polinucleótido de la reivindicación 44.

49. La célula hospedera de la reivindicación 48, donde el primer polinucleótido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 16 y donde el segundo polinucleótido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 46.

50. La célula hospedera de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-49, donde dicha célula hospedera tiene actividad de $\beta(1,4)$ -N-acetilglucosaminiltransferasa III.

51. La célula hospedera de la reivindicación 50, donde dicha célula hospedera tiene adicionalmente actividad de manosidasa II.

52. Un método de producción de la molécula de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde dicho método comprende:

- (a) cultivar la célula hospedera de cualquiera de las reivindicaciones 47-51 en un medio bajo condiciones que permitan la expresión de dicho primer y segundo polinucleótidos; y,
- (b) recuperar dicha molécula de unión al antígeno.