

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137554- -00005-0000

Fecha: 2012-09-21 16:20:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECÍFICOS PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACÉUTICOS".- Clase C07K 16/18. -Expediente número 07-137.554.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 27 de Junio de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **11162**, en relación con la reclamación de materia exceptuada de patentabilidad, la presencia de reivindicaciones relativas a usos, la claridad del capítulo reivindicatorio, la novedad 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. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no definiría de forma correcta el anticuerpo reclamado, toda vez que se refiere de manera independiente a las regiones variables de cadena pesada y ligera, pero sin correlacionarlas en un anticuerpo completo.

Así mismo, el Señor Examinador considera que la gran cantidad de posibles sustituciones de los aminoácidos en las cadenas a las que se hace

referencia en el capítulo reivindicatorio no tendría un adecuado soporte dentro de la descripción de la solicitud.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar **un nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al anterior, el cual se refiere de forma clara y concisa a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se refiere a anticuerpos particulares de la invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** La nueva reivindicación 1 se refiere a 8 anticuerpos que poseen específicamente unas ciertas regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera, de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención, y variantes que comprenden algún análogo de sus CDRs, tal como se describe en las páginas 9, 11, 17 a 26 y 39 de la descripción de la solicitud, y como se reclamaba en la reivindicación 16 actualmente presentada.

De esta forma, la nueva reivindicación 1 se lee como sigue:

"Un anticuerpo monoclonal humanizado que se une y neutraliza NOGO humana, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 86, SEC ID NO: 88, SEC ID NO: 89 o SEC ID NO: 90; y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 23 o SEC ID NO: 25, o una variante de las mismas que comprende un análogo de una región determinante de la complementariedad (CDR) de dicho anticuerpo, donde dicha variante retiene la especificidad de unión y la habilidad neutralizante del anticuerpo del cual se ha derivado."

- **Reivindicación 2.** La nueva reivindicación 2 se refiere al anticuerpo de la reivindicación 1 el cual tiene una cierta combinación de secuencias de cadena pesada y de cadena ligera, de acuerdo con lo reclamado en la

reivindicación 16 actualmente presentada, y con lo revelado en las páginas 22 y 23 de la descripción de la solicitud.

- **Reivindicaciones 3 y 4.** Estas reivindicaciones se refieren a la célula hospedera que está transfectada por uno o dos vectores que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo de la invención en concordancia con las enseñanzas de las páginas 41 y 44 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicaciones 5 y 6.** Reclaman un método para obtener el anticuerpo de la invención, según se revela en la página 47 de la descripción de la solicitud y como se indicaba en la reivindicación 28 actualmente presentada.
- **Reivindicación 7.** Se refiere a una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de la invención, de acuerdo con la reivindicación 18 actualmente presentada.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **7 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a un anticuerpo preferido de la presente solicitud.

Con respecto al mencionado nuevo capítulo reivindicatorio me permito resaltar que este define claramente ciertos anticuerpos preferidos de la invención, incluyendo en particular aquellas variaciones menores de las CDRs en las cuales aún si se reemplaza, elimina o reacomoda un aminoácido en la secuencia, la molécula mantiene las mismas propiedades con respecto a la afinidad al antígeno (ver página 39 de la descripción de la solicitud).

En este sentido considero pertinente resaltar que la persona versada en la materia comprendería completamente a qué tipo de variaciones se está haciendo referencia, y reconocería que no incluirlas dentro de la reclamación sería una restricción injusta, toda vez que realizando una de estas variaciones mínimas en los CDRs del anticuerpo un tercero podría aprovechar impunemente el desarrollo realizado por el solicitante.

Adicionalmente, me permito señalar que la reivindicación 1 es clara en indicar que no se pretenden cobijar todas y cada una de las infinitas

variaciones en los CDRs presentes en el anticuerpo reclamado sino únicamente aquellas en las cuales la especificidad de unión y la habilidad neutralizante del anticuerpo se mantengan intactas, es decir, variaciones que compartan el efecto técnico logrado por la presente invención.

En vista de todo lo anterior me permito señalar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y por lo tanto dicho capítulo se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 19, 21 y 23 a 26 actualmente presentadas no son patentables dado que refieren a un método de tratamiento.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral anterior del presente memorial, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio las mencionadas reivindicaciones 19, 21 y 23 a 26 han sido **eliminadas** de la reclamación y ninguna de las nuevas reivindicaciones está dirigida a métodos de tratamiento.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De manera similar, el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 20 y 22 actualmente presentadas, toda vez que estas se refieren a usos de los anticuerpos de la invención.

En este sentido, me permito resaltar que las señaladas reivindicaciones 20 y 22 fueron **eliminadas** y no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial.

6. **NOVEDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador asegura que los anticuerpos de la solicitud en estudio serían anticipados por las enseñanzas del documento **CO-06-063412 (D1)**.

A este respecto el Señor Examinador indica que todas las características esenciales de los anticuerpos cobijados por el alcance de la invención estarían reveladas dentro de las enseñanzas del citado documento D1.

Sobre este particular me permito señalar que si bien D1 revela anticuerpos anti NOGO **este documento no enseña un anticuerpo que posea exactamente las mismas secuencias de región variable de cadena pesada y cadena ligera que comprenden los 8 anticuerpos que son objeto de reclamación por parte del nuevo capítulo reivindicatorio.**

De esta forma, aún cuando el documento D1 se refiere a anticuerpos humanizados, este de ninguna manera revela moléculas que posean las mismas secuencias de región variable de cadena pesada que se establecen en las SEC ID NOs: 86, 88, 89 o 90, y mucho menos en combinación específicamente las secuencias de región variable de cadena ligera expuestas en las SEC ID NOs: 23 o 25, tal como se reclaman en la nueva reivindicación 1.

Por lo tanto, es evidente que el documento D1 no puede anticipar todas las características técnicas esenciales de la materia que es reclamada por el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio y por lo tanto, este capítulo es completamente novedoso frente al estado del arte más próximo.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

De otra parte, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2005028508 (D2)** y **Fiedler, M, et al. Protein Engineering, Vol. 15, No. 11, 931-941, 2002 (D3).**

En conexión con estos documentos el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar las secuencias de anticuerpos reveladas en D2 y realizar modificaciones arbitrarias como por ejemplo adicionar, sustituir o suprimir aminoácidos, como se sugiere en D3, para obtener los anticuerpos que son objeto de la presente solicitud, con la expectativa de tener una mejora en la afinidad al antígeno.

Sobre este particular me permito señalar que existen diferencias significativas entre las enseñanzas de los documento citados y la presente invención que harían que la persona versada en la materia no pueda de ninguna manera obtener los anticuerpos que son reclamados por la solicitud en estudio, máxime a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, tal como se mostrará a continuación.

En primer lugar, me permito resaltar que aún cuando D2 se refiere a anticuerpos monoclonales anti NOGO dicho documento no revela realmente anticuerpos **humanizados**, dado que las secuencias del anticuerpo 3A6 de dicho documento (ver por ejemplo página 2 de D2 y SEQ ID NOs: 2 y 3) son **idénticas** a las secuencias de región variable de cadena ligera y cadena pesada reportadas en el arte previo como pertenecientes a un anticuerpo murino (ver documento WO2004/052932).

En vista de lo anterior, **claramente D2 no enseñan ni sugiere anticuerpos con exactamente las mismas regiones variables tanto de cadena pesada como de cadena ligera que son reclamados por la nueva reivindicación 1, por lo que de ninguna manera podría conducir a la persona versada en la materia a la materia objeto de la presente solicitud.**

Así mismo, si bien el documento D3 muestra que a partir de variaciones genéticas de NOGO se produjeron mutantes de un fragmento Fab de unión a dicha proteína, el mencionado documento D3 resalta particularmente las variaciones de aminoácidos en la **región variable de cadena ligera, V_L**, especialmente en el **CDR-L3**.

Por su parte, la presente solicitud revela anticuerpos que poseen mutaciones dentro de la **región variable de cadena pesada (V_H)**, por ejemplo teniendo 2, 3 o 4 mutaciones en dicha cadena (H22, H23 y H25). Sumado a lo anterior, me permito resaltar que el solicitante ha demostrado que dichos anticuerpos de la presente invención tienen una alta afinidad frente a NOGO, con constantes inferiores a 2.5 nM (Ver tablas 13, 14 y 15, páginas 71 a 73 de la descripción de la solicitud).

Así mismo, la tabla 16 de la página 73 de la descripción muestra que los anticuerpos preferidos de la invención tienen una constante de disociación muy baja, lo que implica una mejor actividad biológica.

Consecuentemente, los resultados revelados en la descripción de la solicitud confirman que las regiones variables de cadena pesada, V_H, H20, H22, H23 y H24 son altamente efectivas y que las regiones variables de cadena ligera V_L L16 y L18 son así mismo altamente efectivas, lo que implica que los anticuerpos de la invención, que poseen estas secuencias particulares, exhiben una muy alta actividad frente a NOGO.

En este sentido es pertinente resaltar que **el solicitante ha encontrado que, de manera sorprendente, los anticuerpos preferidos de la invención tienen una afinidad comparable o incluso superior que la del anticuerpo quimérico HcLc, lo cual sería reconocido por la persona versada en la materia como una clara ventaja de los anticuerpos de la invención.**

De esta forma, para la persona versada en la materia sería evidente que la producción de anticuerpos anti-moléculas humanas es realizada en otros organismos, como por ejemplo en modelo murino, y por lo tanto las moléculas así producidas tendrán una alta afinidad y especificidad al antígeno deseado. Sin embargo, dichas moléculas no humanas al ser introducidas al organismo son reconocidas como extrañas por el sistema inmune del paciente produciendo una serie de respuestas inmunológicas no deseadas. Es por esto que se busca obtener anticuerpos con la menor cantidad de secuencias murinas, pero estas modificaciones en general reducen las propiedades de especificidad y afinidad frente al antígeno.

Es en este sentido que la solicitud en estudio brinda una novedosa solución al problema de proveer nuevos anticuerpos anti-NOGO, toda vez que con específicamente ciertas mutaciones en la región variable de cadena pesada y unas ciertas secuencias específicas de cadena ligera es posible obtener anticuerpos humanizados con una afinidad igual o superior que los anticuerpos murinos, pero con la ventaja de tener secuencias predominantemente humanas que no van a elicitar respuestas inmunológicas no deseadas.

De esta forma, la presente solicitud no revela simplemente anticuerpos humanizados anti-NOGO, sino que enseña anticuerpos con muy altas propiedades de afinidad, comparables con las de los anticuerpos murinos, evitando las desventajas de estos.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que la persona versada en la materia no habría podido de ninguna manera predecir que específicamente esta combinación de secuencias de regiones variables de cadena pesada y cadena ligera brindaría estas propiedades mejoradas, y que no sería posible que por una simple modificación arbitraria en las secuencias del arte previo estableciera específicamente dichas secuencias, especialmente teniendo en cuenta el gran número de posibles variaciones, y máxime cuando el documento D3 se refiere a variaciones en la cadena ligera y no en la cadena pesada del anticuerpo.

En vista de todos estos hechos, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Dentro de este marco de ideas y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D2 y D3 anticuerpos con específicamente las secuencias SEQ ID NOs:86, 88, 89 o 90 de región variable de cadena pesada y SEQ ID NOs: 23 o 25 de región variable de cadena ligera y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dicho documento de estos anticuerpos particulares brindarían propiedades de especificidad y afinidad a NOGO humano mejoradas, comparables con las del anticuerpo murino, es claro que los documentos D2 y D3 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la reclamación de los anticuerpos preferidos de la invención es totalmente clara y concisa, sin hacer referencia a usos o a métodos de tratamiento, y por lo tanto cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los anticuerpos que son ahora reclamados por el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio no están revelados en el arte previo y que la persona versada en la materia no podría obtener de manera evidente dichos anticuerpos a partir de las enseñanzas de estos documentos.

9. Anexo me permito presentar copia de las páginas **85 y 86** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **7** reivindicaciones.



JOSE LLOREDACAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDARICAURTE

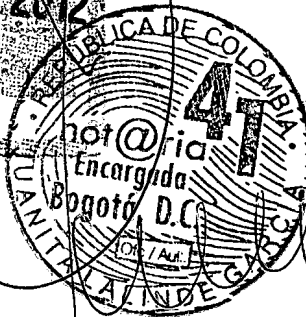
T. P. 53.215



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: CC 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 5325 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)

19 JUL 2012
Bogotá D.C. ALICIA LLOREDARICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal humanizado que se une y neutraliza NOGO humana, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 86, SEC ID NO: 88, SEC ID NO: 89 o SEC ID NO: 90; y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 23 o SEC ID NO: 25, o una variante de las mismas que comprende un análogo de una región determinante de la complementariedad (CDR) de dicho anticuerpo, donde dicha variante retiene la especificidad de unión y la habilidad neutralizante del anticuerpo del cual se ha derivado.

2. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 1, que comprende las regiones VH y VL seleccionadas de la siguiente lista: H20L16 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 23), H22L16 (SEC ID NO: 88 + SEC ID NO: 23), H23L16 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 23), H24L16 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 23), H20L18 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 25), H22L18 (SEC ID NO: 88 + SEC ID NO: 25), H23L18 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 25) y H24L18 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 25).

3. Una célula hospedera co-transfectada con un primer y segundo vectores que codifican las cadenas pesada y ligera, respectivamente, de un anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

4. Una célula hospedera transfectada con un vector que codifica las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

5. Un método para producir el anticuerpo de conformidad con la reivindicación 1 o 2 que comprende la etapa de cultivar la célula hospedera de conformidad con las reivindicaciones 3 o 4 y recuperar el anticuerpo producido de esta forma.

6. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 producido por el método de la reivindicación 5.

10

7. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-NOGO o fragmento funcional del mismo de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 6 junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15