

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-291212- -00012-0000

Fecha: 2016-04-28 16:11:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

A.S

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-AC IMMUNE S.A. y GENENTECH, INC.-Solicitud de Patente de Invención para "ANTICUERPO HUMANIZADO CONTRA BETA AMILOIDE".-Clase C07K 16/18.-Expediente número 13-291.212.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 22 de Diciembre de 2015 y a mi memorial de plazo de 10 de Marzo de 2016.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al **Oficio No. 15236** en relación con: claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los que se superan completamente dichas objeciones.

3. REIVINDICACIONES.

3.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

Primeramente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, el cual reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas 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 se refiere al anticuerpo humanizado contra beta amiloide, que es objeto de la presente invención, de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** corresponde a las reivindicaciones 1 y 4 actualmente presentadas, las cuales han sido fusionadas para mejorar la claridad de la materia reclamada. Adicionalmente, se ha eliminado la referencia a un "anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo".

LLOREDA CAMACHO & CO

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

- ✓ **Nueva reivindicación 2:** corresponde a la reivindicación 2 y parte de la reivindicación 3 actualmente presentadas.
- ✓ **Nueva reivindicación 3:** corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada.
- ✓ **Nueva reivindicación 4:** corresponde a la reivindicación 29 actualmente presentada con nueva materia que cuenta con pleno soporte en la memoria descriptiva.
- ✓ **Nueva reivindicación 5:** corresponde a la reivindicación 30 actualmente presentada.
- ✓ **Nueva reivindicación 6:** corresponde a la reivindicación 5 actualmente presentada.
- ✓ **Nueva reivindicación 7:** corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada, con nueva materia que cuenta con pleno soporte en la memoria descriptiva (página 74, segundo párrafo y listado de secuencias de la publicación internacional WO 2008/011348 A2).
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 8 a 11:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 7 a 10 actualmente presentadas.
- ✓ **Nueva reivindicación 12:** corresponde a la reivindicación 11 actualmente presentada, con nueva materia que cuenta con pleno soporte en la memoria descriptiva.
- ✓ **Nueva reivindicación 13:** corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada en donde se ha eliminado la referencia a un *"anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo"*. Además se eliminó el término *"opcionalmente"*.
- ✓ **Nueva reivindicación 14:** corresponde a una nueva reivindicación que cuenta con pleno soporte en la memoria descriptiva (página 76, 4to párrafo de la publicación Internacional N° WO 2008/011348 A2).
- ✓ **Nueva reivindicación 15:** corresponde a la reivindicación 16 actualmente presentada.
- ✓ **Nueva reivindicación 16:** corresponde a la reivindicación 31 actualmente presentada.

Me permito señalar que las reivindicaciones **13 a 15 y 17 a 28** del capítulo Reivindicatorio de la solicitud actualmente presentada 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 16 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa al anticuerpo humanizado contra beta amiloide, que es objeto de la presente solicitud y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

3.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por el Señor Examinador, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- ✓ *"Las reivindicaciones 1, 3 no son claras, ya que hacen referencia a porcentajes de similitud de las secuencias correspondientes a las regiones variables de cadena pesada y ligera reclamadas del anticuerpo anti - beta - amiloide. Sin embargo la descripción de la solicitud no divulga que cualquier modificación en las regiones variables del anticuerpo en cualquier posición resulte en una estructura con la actividad deseada. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en esta reivindicación por sus secuencias completas, las cuales además debe ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda al solicitante que no es correcto hacer definiciones indicando porcentajes de similitud, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere."*

Frente al anterior señalamiento me permito indicar que tal y como se evidencia en el nuevo capítulo reivindicatorio, la reivindicación 1 ha sido modificada para enunciar:

"Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, en el que dicho anticuerpo humanizado o fragmento del mismo se une a β -amiloide y que comprende:

(A)(i) Una región Variable de Cadena Pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 15 o el HCVR de SEC ID NO: 16 y en donde el HCVR comprende una región determinante de complementariedad (CDR) que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 2, y CDR3 comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 3; y

(ii) una Región Variable de Cadena Liviana (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia de aminoácidos de las SEC ID NO: 12 o la LCVR de SEC ID NO:13, en donde la LCVR comprende una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 4, CDR3 que tiene la secuencia de

aminoácidos de SEC ID N° 6 y la CDR2 que comprende la secuencia de amino ácidos RVSNRFS o KVSSRFS."

Adicionalmente, la nueva reivindicación 2 depende de la reivindicación 1(A) y señala que el anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, comprende: "(i) el HCVR tiene una secuencia de amino ácidos que es idéntica a la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 15; o (ii) el HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o al HCVR de SEQ ID NO: 16."

Así pues, me permito indicar que el 96% o 98% son porcentajes de identidades de secuencia altos que permiten un número limitado de sustituciones de aminoácidos en las secuencias LCVR y HCVR de un anticuerpo. Además, la reivindicación 1(A) define las CDR del anticuerpo humanizado o fragmento del mismo. Por lo tanto, las reivindicaciones proporcionan una pequeña variabilidad en las regiones de marco. Por otra parte, la memoria descriptiva tal y como fue presentada, proporciona soporte para los anticuerpos humanizados que caen dentro del alcance de la reivindicación 1(A), 2, y 3. Por ejemplo, los anticuerpos con sustituciones de aminoácidos específicas (descritas en las Tablas 6 y 7 en la página 102 de la publicación PCT No. WO 2008/011348) proveen concretamente anticuerpos que comprenden dichos porcentajes de identidades de secuencia altos con la SEQ ID NO: 12 o la LCVR de SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 15 o la LCVR de SEQ ID NO: 16, respectivamente.

Además, la memoria descriptiva proporciona orientación y apoyo experimental para que una persona versada en la materia fuera capaz de inferir claramente que los anticuerpos humanizados reivindicados, con dichos porcentajes altos de identidad a SEQ ID NO: 12 o la LCVR de SEQ ID NO: 13 y/o SEQ ID NO: 15 o la LCVR de SEQ ID NO: 16, tendrían las propiedades funcionales deseadas requeridas para lograr el propósito de la presente invención. En particular, la memoria descriptiva señala lo siguiente:

- (i) Ensayos de rutina, tales como ELISA, para confirmar la habilidad de los anticuerpos con cambios de LCVR o regiones HCVR para unirse específicamente a la beta-amiloide (Página 84, 4to párrafo; y página 91, 3ro y 4to párrafo, de la publicación Internacional N° WO 2008/011348), así como ensayos de inhibición de agregación para confirmar las actividades bi-funcionales deseadas para inhibir la agregación de filamentos monoméricos de beta-amiloide a las fibras y la desintegración de los filamentos pre-formados (ejemplo 13, páginas 96-97 de la publicación internacional número WO 2008/011348).
- (ii) Evidencia de la especificidad de unión y afinidad de dos anticuerpos humanizados diferentes con ciertas modificaciones en las regiones marco LCVR (es decir, H4K1 y H4K4) para los monómeros beta-amiloide 1-42 y fibras (Ejemplo 10, páginas 92-93; Ejemplo 8, página 91; Figura 4; y Tabla 1, página 93 de la publicación Internacional N° WO 2008/011348), así como las actividades de los anticuerpos con la cadena

pesada de la región variable humanizada C2HuAVH4 (VH4) se combina con cada uno de las cuatro regiones variables diferentes de la cadena ligera humanizada (VK1-4) con ciertas modificaciones en la región de marco, cuya actividades son similares a la del anticuerpo quimérico de control C2 (página 91 párrafo 3ro y Figura 4 de la publicación Internacional Nº WO 2008/011348).

- (iii) Algunas sustituciones de aminoácido a la cadena ligera de la región variable de CDR2 (por ejemplo, Arg por Lys en la posición Kabat 50 o Ser por Asn en la posición Kabat 53) y los datos experimentales que indica que estas sustituciones en las regiones variables, en particular, la cadena ligera CDR2, no afectan sustancialmente a la unión al antígeno del anticuerpo C2 (ejemplo 9, página 92 y figura 5 de la publicación Internacional Nº WO 2008/011348).

En vista de lo anterior, me permito señalar que las enseñanzas y los datos experimentales en la memoria descriptiva demuestran que los anticuerpos que comprenden ciertas modificaciones de aminoácidos en las regiones variables del anticuerpo humanizado (hC2), que caen dentro del porcentaje de identidad en las reivindicaciones reclamadas, exhiben afinidad de unión a beta-amiloide comparable, y se espera que tales anticuerpos exhiban las propiedades funcionales deseadas del anticuerpo hC2, tales como, por ejemplo, capacidad de unirse a monómeros de beta-amiloide y fibras de beta-amiloide y actividades bi-funcionales de inhibición de la agregación de filamentos monoméricos de beta-amiloide en fibras y desagregación de filamentos preformados beta-amiloide. Por lo tanto, la actividad deseada del anticuerpo humanizado y fragmento del mismo que comprende los porcentajes de 96% o 98% de identidades de secuencia citados con la SEQ ID NO: 12 o la LCVR de SEQ ID NO: 13 y/o SEQ ID NO: 15 o la LCVR de SEQ ID NO: 13, como se ha indicado en las presentes reivindicaciones, pueden ser deducidas claramente y sin ambigüedad teniendo en cuenta la descripción detallada de la presente solicitud.

Adicionalmente, me permito señalar que la referencia a porcentajes de similitud corresponde a un parámetro que no sólo facilita la comprensión de la invención sino también permite delimitar aún más el alcance de la reclamación.

Frente a lo anterior, me permito indicar que la Guía para el examen de solicitudes de patentes de invención y modelos de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, 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"* (Resaltado fuera del texto).

Por lo tanto, es evidente que el anticuerpo humanizado reclamado se encuentra definido claramente por las secuencias específicas de aminoácidos (SEQ ID NO.) y que dichos porcentajes son relevantes para complementar la caracterización de los mismos. Así pues, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 6 no es clara porque define un anticuerpo quimérico o el fragmento del mismo específico para la proteína beta - amiloide, en términos de que este comprende una región constante de cadena pesada a la cual se le ha removido la Lys en la posición C - terminal, y no se especifica la secuencia de aminoácidos completa con su respectivo SEQ ID No., en donde se realiza dicha modificación."*

Frente al anterior señalamiento, me permito indicar que dicha objeción es superada teniendo en cuenta la modificación realizada al capítulo reivindicatorio en el presente memorial. Así pues la reivindicación 6 (nueva reivindicación 7) ha sido modificada para especificar que el anticuerpo comprende *"una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 16 carente de Lys C-terminal en la posición 439."*

Además, me permito señalar que la reivindicación 30 (nueva reivindicación 5) recita la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, que comprende la secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena pesada en la que el C-terminal Lys se ha eliminado (dirijo la atención a la descripción de las figuras y secuencias en la página 52, página 84, párrafo quinto, y el listado de secuencias de la publicación internacional WO 2008/011348 A2). Teniendo en cuenta lo anteriormente señalado, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 8 no es clara porque no se especifican las respectivas secuencias de ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo quimérico o el fragmento del mismo específico para la proteína beta - amiloide. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada y proveer las secuencias completas de los polinucleótidos, las cuales además deben ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO."*

Frente a la anterior objeción me permito indicar que tal y como se indica en el numeral 3.1, la reivindicación 8 (nueva reivindicación 9) depende de las reivindicaciones 1-8, y por lo tanto incluye la limitación de que la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica al anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

Por otra parte, las nuevas reivindicaciones 1 a 8 (de las cuales la nueva reivindicación 9 depende), recitan características estructurales de las secuencias de aminoácidos enumeradas específicamente del anticuerpo humanizado reivindicado o fragmento del mismo. En vista de lo anterior, me permito indicar que las moléculas de ácido nucleico

reivindicadas que son mencionadas en la nueva reivindicación 9 se caracterizan por las secuencias de los ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo de acuerdo con las reivindicaciones presentes, y por lo tanto es clara.

Así pues, solicito respetuosamente que la objeción a este respeto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 11 carece de sustento en la descripción, ya que no se describe ni identifica el proceso para producir células transformadas como una línea celular. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada especificando la línea celular a ser transformada mediante su modificación y tipo de célula."*

Con respecto al anterior señalamiento, me permito señalar que tal y como se indica en el numeral 3.1, la reivindicación 11 (nueva reivindicación 12) ha sido modificada para recitar *"Un anticuerpo que produce una línea celular"* donde la línea celular *"es una línea celular bacteriana, de insecto, o de mamíferos"*. El *"anticuerpo que produce una línea celular"* de acuerdo con la nueva reivindicación 12 comprende un vector de expresión que comprende moléculas de ácido nucleico que codifican los anticuerpos humanizados o los fragmentos de los mismos que fueron producidos y probados de acuerdo con los métodos descritos en la descripción (Ejemplos 7 y 8 páginas 90-91; página 43, 4to y 5to párrafo; páginas 61-62; y página 75, párrafo 4to de la publicación internacional WO 2008/011348 A2). En vista de lo anterior, basado en las enseñanzas proporcionadas en la descripción, una persona versada en la materia podría producir el anticuerpo que produce una línea celular de la nueva reivindicación 12.

Así pues, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 12 no es clara porque no define la composición farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, especificando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas características de dicha composición."*

Frente al anterior señalamiento, me permito indicar que tal y como se indica en el numeral 3.1 la reivindicación 12 (nueva reivindicación 13) ha sido modificada para recitar que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, la nueva reivindicación 14 ha sido modificada para incluir específicamente que el vehículo farmacéuticamente aceptable es uno seleccionado del grupo que comprende solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones que incluyen emulsiones de aceite/agua, agentes humectantes, y soluciones estériles.

Adicionalmente, la memoria descriptiva enseña explícitamente preparaciones farmacéuticas y su administración (páginas 76-80 de la publicación internacional número WO 2008/011348 A2). En particular, la descripción enseña que el anticuerpo reclamado se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición terapéutica (véase la página 76, párrafo 3ero y 4to de la Publicación Internacional N° WO 2008/011348 A2). Por consiguiente, una persona versada en la materia teniendo en cuenta las enseñanzas proporcionadas en la memoria descriptiva, podría fácilmente comprender que la efectividad de la combinación de los anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos reivindicados con otros componentes, tales como un vehículo farmacéuticamente aceptable, sería proporcionar composiciones terapéuticas. En vista de lo anterior, no es necesario modificar la reivindicación para caracterizar tales composiciones especificando los ingredientes y las cantidades específicas o proporciones de los diversos ingredientes adicionales.

Adicionalmente, me permito señalar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, en su numeral 2.7.3 señala:

"Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales. En tal caso, se considerará que la descripción cumple el requisito de suficiencia"

En este sentido, es evidente que es posible reivindicar las composiciones farmacéuticas que incluyan exclusivamente los compuestos de la invención, sin necesidad de ejemplificar su diseño y preparación, y por lo tanto, sin necesidad de especificar sus ingredientes, excipientes y cantidades/proporciones específicas. De acuerdo con dicha guía, la persona versada en la materia puede diseñar tales composiciones a partir de la información divulgada en la solicitud junto a sus conocimientos en el campo técnico.

Por lo tanto, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 13 - 15 no presentan sustento en la descripción con pruebas técnicas que evidencien el desarrollo y efectividad de una mezcla que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo específico para la proteína beta - amiloide, y una sustancia biológicamente activa tal como un compuesto usado en el tratamiento de la amiloidosis. Adicionalmente no se define la mezcla a partir de sus características técnicas*

esenciales, especificando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas características de dicha mezcla."

Frente al anterior señalamiento, me permito indicar que tal y como lo indica el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 13 a 15 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 17 - 28 no son claras porque definen un anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo que presenta unión específica para la proteína beta - amiloide en términos de un resultado alcanzar que da cuenta de su mecanismo de acción indicando que dicho anticuerpo se une de manera sustancial a monómeros Abeta; a una fibra, fibrilla o filamento de Abeta; a amiloide beta polimérica soluble, pero no muestra reactividad cruzada significativa con la proteína precursora amiloide (APP); que se une con una afinidad de unión que aumenta en orden ascendente: monómeros de Abeta y/o fibras, fibrillas o filamentos de Abeta y/o amiloide beta polimérico soluble; que induce transición de la conformación de hoja beta hacia una conformación de alfa - hélice y/o de enrollamiento aleatorio; que se une de manera sustancial a especies de proteína Abeta solubles; que se incorporan una, dos o tres regiones CDRs a partir de un anticuerpo donador de ratón, tal como el anticuerpo ACI-01-Ab7C2; que el anticuerpo humanizado no se une de manera sustancial a amiloide beta agregado en el cerebro etc. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las reivindicaciones mencionadas y definir el anticuerpo exclusivamente a partir de sus características técnicas esenciales."*

Frente al anterior señalamiento, me permito indicar que tal y como lo indica el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 17 a 28 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 - 5 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva las estructuras aminoácidos que caracterizan el anticuerpo quimérico o humanizado o un fragmento del mismo específico para la proteína beta - amiloide. Se le sugiere a la solicitante modificar la redacción de las respectivas reivindicaciones y unificar la estructura aminoácida del anticuerpo quimérico o humanizado específico para la proteína beta - amiloide en una sola reivindicación independiente, y si existen verdaderas modalidades presentarlas en forma de reivindicaciones dependientes."*

Frente al anterior señalamiento, me permito indicar que tal y como lo indica el numeral 3.1 del presente memorial, el nuevo capítulo reivindicatorio ha sido modificado de la siguiente manera:

- La materia reclamada de la reivindicación independiente 4 fue incorporada en la nueva reivindicación 1.
- La materia referente a *"el HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o al HCVR de SEQ ID NO: 16"* fue incorporada en la nueva reivindicación 2.

Así pues, de acuerdo a lo sugerido por el señor Examinador, se ha modificado el capítulo reivindicatorio de tal manera que contenga una única reivindicación independiente. Por lo tanto solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 31 no es clara porque no define un método para producir un anticuerpo o una parte funcional del mismo, en términos de sus características técnicas esenciales, especificando una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que permitan a la persona normalmente versada en la materia producir el anticuerpo específico para la proteína beta - amiloide."*

Frente al anterior señalamiento, me permito indicar que tal y como lo indica el numeral 3.2 del presente memorial, la reivindicación 31 (nueva reivindicación 16) ha sido modificada para incluir la secuencia lógica de etapas para producir dicho anticuerpo. Así pues la nueva reivindicación 16 enuncia un método de producción de un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo que comprende las siguientes etapas:

- (i) cultivar la línea celular de la reivindicación 12 bajo condiciones adecuadas para la producción de dicho anticuerpo o fragmento del mismo,
- (ii) recoger dicho anticuerpo o fragmento del mismo producido por la línea celular, y
- (iii) purificar dicho anticuerpo o fragmento de la misma recogido.

Por otra parte, me permito señalar que la memoria descriptiva de la solicitud en estudio es clara al describir métodos para producir el anticuerpo humanizado reclamado o fragmento de la misma que involucra las etapas anteriormente señaladas (dirijo la atención del Señor examinador a la publicación internacional WO 2008/011348 A2 en la página 62, párrafo primero, página 75, párrafo cuarto; Ejemplo 3 en la página 88; y el Ejemplo 7, en las páginas 90-91). De acuerdo con ello, una persona versada en la materia, teniendo como base lo indicado por la memoria descriptiva con respecto a la secuencia específica de etapas y condiciones para la producción de anticuerpos, sería capaz de producir el anticuerpo de interés reclamado. Por lo tanto, no es necesario incluir las condiciones específicas en las que el cultivo celular debe ser realizado.

Por lo tanto, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

Finalmente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar un anticuerpo humanizado contra beta amiloide. 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. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador establece que la materia reclamada en la reivindicación 1 presentada carece de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US20060039906 (D1)** y **WO2005123775 (D2)**.

En relación con lo anterior, el Señor Examinador afirma que: *"la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para desarrollar un anticuerpo monoclonal anti - Abeta que reconoce específicamente la fracción protofibrilar a fibras Abeta42 divulgado en el documento D2, en el procedimiento para la producción de anticuerpos humanizados y fragmentos de unión de los mismos que se unen específicamente a un epítoto entre los aminoácidos 13 y 28 de la proteína beta - amiloide divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia."*

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito resaltar **que las revelaciones de dichos documentos citados, solas o en combinación, no se constituyen en una motivación para que la persona versada en la materia combine las enseñanzas de dichos documentos y obtenga la materia reclamada por la presente solicitud.**

Para argumentar lo anteriormente señalado, me permito brindarles siguientes argumentos técnicos:

- **Consideraciones frente a D1:**

Tal y como es señalado por el Señor Examinador las secuencias de aminoácidos que caracterizan a las regiones variables de las cadenas pesada y ligera y las CDRs de los anticuerpos humanizados reivindicados son distintos de los anticuerpos de D1 (Dirijo la atención a la acción oficial página 7, segundo párrafo). Así pues, me permito señalar que no hay ninguna enseñanza en D1 que indique la modificación del anticuerpo 266 para llegar al anticuerpo humanizado o fragmento del mismo reivindicado.

Es importante resalta que el documento D1 se enfoca en el anticuerpo murino 266 y formas humanizadas del anticuerpo murino 266 con propiedades similares a las del anticuerpo murino 266. D1 da al conocer que el anticuerpo murino 266 secuestra beta-amiloide soluble en el plasma y aumenta el flujo de salida de beta-amiloide del CNS en el plasma (Remito la atención al párrafo [0013] de D1). Adicionalmente, dicha anterioridad da a conocer la producción de anticuerpos humanizados que retienen las CDRs del anticuerpo murino 266 y son funcionalmente equivalentes a la del anticuerpo murino 266 (párrafo [0014] de D1). D1 da a conocer que el anticuerpo murino 266 y las formas humanizadas del mismo exhiben un despeje alterado de beta-amiloide soluble, previenen la formación de placa, y mejoraran la cognición, **pero no:** (1) reducen la carga de placa beta-amiloide, (2) atraviesan la barrera de sangre del cerebro en una medida significativa, (3) decoran la placa, o (4) se unen con gran afinidad a los agregados beta-amiloide (dirijo la atención a D1 de la página 2, párrafo [0013] y párrafo [0017] que abarca las páginas 2-3).

Por lo tanto, D1 no enseña o sugiere un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo que se une a fibras/agregados de beta-amiloide, así como monómeros de beta-amiloide solubles, y que sea capaz de inducir la desagregación de fibras de beta-amiloide, así como la inhibición de la agregación de monómeros beta-amiloide en fibras.

En contraste, el anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo reivindicado se une con buena afinidad a fibras/agregados de beta-amiloide, además a monómeros beta-amiloide solubles, y es capaz de inducir la desagregación de fibras de beta-amiloide, así como la inhibición de la agregación de monómeros de beta-amiloide en fibras.

Tal y como se demuestra en el Ejemplo 10, los anticuerpos humanizados con las mismas CDRs pero para la sustitución de un aminoácido en la LCVR CDR2 y con 96% o 98% de identidades de secuencia como el anticuerpo humanizado reclamados son bi-específicos ya que se unen tanto a monómeros beta-amiloide 1- 42 como a agregados/fibras con alta afinidad (ver Ejemplos 10 y 11 de la solicitud).

Como se demuestra en el Ejemplo 13, los anticuerpos humanizados con las mismas CDRs pero para una sustitución de un aminoácido en la LCVR CDR2 y con 96% o 98% de identidades de secuencia como el anticuerpo humanizado reivindicado son bi-funcional que inhiben la agregación de los péptidos beta-amiloides y promueven la desagregación de péptidos beta-amiloide pre-agregados en bajas concentraciones, tales como 1:100 en relación molar de anticuerpo: A β 1-42 (Ver las Secciones 13.4.1 y 13.4.2, en las páginas 97-98 de la publicación internacional No. WO 2008/011348). Estas dos propiedades son distintas.

Los anticuerpos que inhiben la agregación de beta-amiloide 1-42 pueden interferir con monómeros de beta-amiloide 1-42 de unión entre sí para formar oligómeros, mientras que los anticuerpos que desagregan agregados de beta-amiloide 1-42 son capaces de unirse a las estructuras terciarias de los agregados/oligómeros de beta-amiloide 1-42 e inducen un cambio conformacional que resulta en la división de los agregados/oligómeros en sus componentes monoméricos de beta-amiloide 1-42. La capacidad de inhibir la agregación no se correlaciona inherentemente con la capacidad de desagregar los agregados/oligómeros de beta-amiloide 1-42. En otras palabras, el mero hecho de que un anticuerpo sea capaz de desagregar agregados/oligómeros de beta-amiloide 1-42 existentes no significa que el anticuerpo será capaz de inhibir la agregación de beta-amiloide 1-42. El ejemplo 13 demuestra claramente que los anticuerpos humanizados de la invención reclamada sorprendentemente (a) inhiben la agregación de beta-amiloide (Tabla 3, en la página 97 de la publicación internacional N° WO 2008/011348) y (b) desagregan beta-amiloide pre-agregado (Tabla 4, en la página 98 de la publicación internacional número WO 2008/011348) en relaciones molares de 1:10 y 1: 100 (anticuerpo a Aβ1-42). **Esta característica bi-funcional muestra claramente la evidencia de la actividad inventiva de los anticuerpos humanizados reivindicados.**

Así pues, me permito resaltar que, los datos experimentales presentados en la memoria descriptiva demuestran que los anticuerpos con las mismas secuencias de CDR recitadas en las nuevas reivindicaciones presentadas en el presente memorial, pero para una sustitución de aminoácidos en la LCVR CDR2 (por ejemplo, Arg por Lys en la posición Kabat 50 o Ser por Asn en la posición Kabat 53) tienen propiedades de unión similares a la unión del antígeno del anticuerpo C2 (Dirigirse al ejemplo 9 en la página 92 y la figura 5 de la publicación Internacional N° WO 2008/011348).

Teniendo en cuenta la actividad de unión similar de estos anticuerpos humanizados, me permito indicar que las enseñanzas y los datos experimentales en el capítulo descriptivo demuestran que los anticuerpos humanizados que comprenden las mismas CDRs pero una sustitución de aminoácidos en la LCVR CDR2 y con 96% o 98% de identidades de secuencia como la del anticuerpo humanizado C2 (anticuerpo hC2), exhibirían una afinidad de unión similar a la beta-amiloide, y se espera que tales anticuerpos exhiban propiedades funcionales deseadas del anticuerpo hC2, tales como, por ejemplo, la capacidad de unirse a monómeros beta-amiloide, así como a fibras de beta-amiloide y actividades bi-funcionales inhibitoria de la agregación de filamentos de beta-amiloide monoméricos a fibras y desagregación de filamentos beta-amiloide pre-formados.

Por lo tanto, los anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos reclamados presentan propiedades sorprendentes que proporcionan un efecto técnico inesperado y una ventaja sobre los anticuerpos descritos en D1. Además, en términos terapéuticos, se esperaría que un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo con las propiedades bi-funcionales de los anticuerpos reclamados proporcionarían un tratamiento superior a los

pacientes de la enfermedad de Alzheimer debido a que dicho anticuerpo o fragmento desagrega placas existentes, que están asociados con la enfermedad de Alzheimer, y previene la formación de nuevas placas de beta-amiloide.

D1 no habría proporcionado a una persona versada en la materia alguna razón para generar anticuerpos humanizados que se unen tanto a monómeros beta-amiloides como a agregados de beta-amiloide, y que inhiben la agregación, así como promueven la desagregación de agregados de beta-amiloide a bajas concentraciones. A lo sumo, la persona versada hubiera intentado producir una versión humanizada del anticuerpo murino 266 con la capacidad de secuestrar beta-amiloide en el plasma y aumentar el flujo de salida de beta-amiloide del CNS en el plasma.

En consecuencia, dicha anterioridad no podría afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

- Consideraciones frente a D2:

Con respecto al documento D2, me permito señalar que dicha anterioridad no cubre las deficiencias de D1. D2 describe el desarrollo de anticuerpos que se unen específicamente a beta-amiloide en su conformación de protofibrillas. Por lo tanto, D2 no enseña o sugiere anticuerpos anti-beta-amiloide capaces de (i) unirse tanto a monómeros de beta-amiloide como a agregados/fibras con alta afinidad; y (ii) que tengan propiedades bi-funcionales para inhibir la agregación de monómeros de beta-amiloide y para desagregar fibras beta-amiloide.

Adicionalmente, D2 sugiere que "la administración de un anticuerpo de protofibrillas anti-A β , con poca o ninguna reactividad cruzada hacia monómeros A β y fibrillas sería particularmente adecuado para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer". (D2, página 13). De hecho, D2 da a conocer que el anticuerpo mAb 258 no se une a monómeros A β (D2, página 16, párrafo sexto y en la página 20, segundo párrafo).

Por lo tanto, D2 tampoco proporciona ninguna guía o motivación para desarrollar un anticuerpo modificado que pudiera unirse a los agregados de beta-amiloide y que presente propiedades asociadas con los anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos de la presente invención.

En vista de lo anterior, ni D1 ni D2, solos o en combinación, enseñan o sugieren los anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos que poseen la combinación de características funcionales y/o estructurales de los anticuerpos humanizados o fragmentos de los mismos de las reivindicaciones 1-16 presentadas junto a este memorial.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir un anticuerpo humanizado contra beta amiloide, el cual se encuentra plenamente soportado en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, cumpliendo así con los requerimientos de la Decisión Andina 486/2000.

Igualmente, en virtud de los argumentos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la materia de la presente solicitud no puede ser anticipada y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **116 a 118** correspondientes al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **16 reivindicaciones**.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloedacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, en el que dicho anticuerpo humanizado o fragmento del mismo se une a β -amiloide y que comprende:

(A)(i) Una Región Variable de Cadena Pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 15 o el HCVR de SEC ID NO: 16 y en donde el HCVR comprende una región determinante de complementariedad (CDR) que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 2, y CDR3 comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO: 3; y

(ii) una Región Variable de Cadena Liviana (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos 96% idéntica a la secuencia de aminoácidos de las SEC ID NO: 12 o la LCVR de SEC ID NO:13, en donde la LCVR comprende una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 4, CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N° 6 y la CDR2 que comprende la secuencia de amino ácidos RVSNRFS o KVSSRFS; o

(B)(i) una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15; y

(ii) un LCVR que tiene la CDR1 de la SEC ID N°: 4, la CDR3 de la SEC ID N° 6 y la CDR2 que comprende la secuencia de amino ácidos RVSNRFS o KVSSRFS.

2. El anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 (A), en donde:

(i) el HCVR tiene una secuencia de amino ácidos que es idéntica a la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 15; o

(ii) el HCVR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o al HCVR de SEQ ID NO: 16.

3. El anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo de la reivindicación 1(A) o 2, en el que la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 98% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 o al LCVR de SEQ ID NO: 13.

4. El anticuerpo humanizado, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 2, o 3, en donde (a) el amino ácido en posición Kabat 87 en las regiones marco de la región variable de cadena ligera es Phe o Tyr; y/o (b) el amino ácido en posición Kabat 45 en las regiones marco de la Región Variable de cadena Ligera es Lys o Gln, (c) el amino ácido en posición Kabat 47 en las regiones marco de la Región Variable de cadena pesada es Leu; y/o (d) el amino ácido en posición Kabat 94 en las regiones marco de la Región Variable de cadena Ligera es Ser.
5. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1, 2 ó 3, cuyo anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 17.
6. El anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, cuyo anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 16.
7. El anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, cuyo anticuerpo comprende una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID No.: 16 carente de Lys C-terminal en la posición 439.
8. El anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuyo anticuerpo es del isotipo IgG1, IgG2, IgG3, o es del isotipo IgG4, o es del isotipo IgG₄ mutado.
9. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo humanizado o el fragmento del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8.
10. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEC ID No.: 25 o la secuencia de nucleótidos de la SEC ID No.: 24.
11. Un vector de expresión que comprende la secuencia de nucleótidos de las reivindicaciones 9 ó 10.

12. Un anticuerpo que produce una línea celular que comprende un vector de expresión que comprende una molécula de ácido nucleico de las reivindicaciones 9 ó 10, en donde la línea celular es una línea celular bacteriana, de insecto, o de mamíferos.

5

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo que comprende solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones que incluyen emulsiones de aceite / agua, agentes humectantes, y soluciones estériles.

15

15. Un kit para la detección y diagnóstico de enfermedades y condiciones asociadas con amiloide, que comprende, en uno o más contenedores, un anticuerpo humanizado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, e instrucciones para usar el anticuerpo o fragmento del mismo.

20

16. Un método de producción de un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo de acuerdo a las reivindicaciones 1-8, que comprende las etapas de (i) cultivar la línea celular de la reivindicación 12 bajo condiciones adecuadas para la producción de dicho anticuerpo o fragmento del mismo, (ii) recoger dicho anticuerpo o fragmento del mismo producido por la línea celular, y (iii) purificar dicho anticuerpo o fragmento del mismo recogido.

25