

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090192-A-00006-0001

Fecha: 2014-09-10 15:57:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ELAN PHARMACEUTICALS, INC. Y UNIVERSITY OF TENNESSEE
RESEARCH FOUNDATION.-Solicitud de Patente de Invención en Fase
Nacional PCT para "ANTICUERPO MONOCLONAL 7D8 CONTRA EL
PÉPTIDO A AMILOIDE HUMANO".-Clase C12P 21/08.-Expediente
número 10-090.192A.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante fijación en lista de 17 de Junio de 2014.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **6887** en relación con la claridad del título de la solicitud, claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan satisfactoriamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

Inicialmente, el señor Examinados sugiere modificar el título de la solicitud de acuerdo con la materia reclamada.

Tomando en consideración esta sugerencia, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"ANTICUERPO MONOCLONAL 7D8 CONTRA EL PÉPTIDO A AMILOIDE HUMANO"

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, por lo que considero que supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CLARIDAD Y MODIFICACIONES DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Ahora bien, tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en su Oficio antes referenciado, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada el objeto de la presente invención e identificar con mayor claridad y concisión sus características técnicas novedosas e inventivas.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está limitando el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

Nueva Reivindicación 1: Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada en donde se identifica de forma clara la estructura del anticuerpo que se reclama, por medio de las seis regiones CDRs de la cadena ligera y de la cadena pesada. Dicha modificación presenta pleno sustento en las reivindicaciones 2 y 7 actualmente presentadas.

Reivindicación 2: La materia de la reivindicación 2 actualmente presentada ha sido incluida en la nueva reivindicación 1.

Reivindicación 3 (Nueva reivindicación 2): Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, la cual ha sido modificada su numeración y dependencia.

Reivindicaciones 4 a 6 (Nuevas reivindicaciones 3 a 6): corresponden a las reivindicaciones 4 a 6 actualmente presentadas.

Reivindicación 7: La materia de la reivindicación 7 actualmente presentada ha sido incluida en la nueva reivindicación 1.

Reivindicaciones 8 a 12 (Nuevas reivindicaciones 6 a 10): Corresponden a las reivindicaciones 8 a 12 actualmente presentadas

En relación con la claridad de la reivindicación 12 (Nueva reivindicación 10), es oportuno aclarar que dicha reivindicación ha sido modificada con el fin de precisar que el método para producir un anticuerpo comprende dos etapas:

- a) expresar sintética o recombinantemente un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y
- b) recuperar el anticuerpo.

Reivindicación 13: Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

Reivindicación 14 (Nueva reivindicación 11): Corresponde a la reivindicación 14 actualmente presentada.

Adicionalmente, se han ajustado las dependencias de las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio modificado de conformidad con la nueva numeración ahora.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial queda constituido por **11 reivindicaciones** que reclaman el objeto de la presente solicitud de manera clara y concisa a través de las características técnicas esenciales de sus realizaciones más preferidas las cuales cuentan con pleno sustento dentro del capítulo descriptivo.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO DESCRIPTIVO REIVINDICATORIO**

Respecto a la descripción el señor Examinador afirma que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos por lo tanto requiere presentar las listas en forma separada o aminoácidos.

Teniendo en cuenta la anterior objeción me permito anexar listado de secuencia en formato digital.

6. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD**

Finalmente, el señor Examinador objeta el nivel inventivo de la reivindicación 4 de la presente invención con base en las enseñanzas del documento **US 7256273 (D3)**.

En conexión con lo anterior, el examinador afirma que *"... las variaciones corresponden a sustituciones conservativas de aminoácidos, por lo tanto, son sustituciones que resultan de la aplicación de tareas rutinarias del campo técnico. Además, teniendo en cuenta que los anticuerpos de la anterioridad se unen a la proteína amiloide humana, y que es bien conocida la producción de anticuerpos bioespecíficos a partir de hibridomas (Col. 7 líneas 46 – 50) resultaría previsible para la persona medianamente versada en la materia la construcción de un anticuerpo como el de la presente solicitud a partir de la materia divulgada en la anterioridad.*

Por lo tanto, la solución aquí propuesta se considera obvia y sin altura inventiva frente al documento D3." Para llegar a la conclusión que el problema técnico que pretende resolver la invenciones "cómo modificar los anticuerpos del documento D3 para obtener anticuerpos útiles en el tratamiento de la amiloidosis, alternos a los ya existentes"

En relación con lo expuesto, me permito aclarar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio modificado, éste se encuentra dirigido a **un anticuerpo recombinante o aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que es el anticuerpo 7D8 (Número de acceso PTA-9468), o una versión humanizada o quimérica del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión del antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad indicadas como las SEQ ID NOs: 177, 169, y 170 y una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad indicadas como las SEQ ID NOs: 171, 172, y 173.**

Teniendo claro el objeto de la presente solicitud, es oportuno aclarar que el documento citado como D3 describe nuevos reactivos inmunológicos de anticuerpos terapéuticos para la prevención y tratamiento de la enfermedad amiloidogénica, basado en la identificación y caracterización de un anticuerpo monoclonal que específicamente se enlaza al péptido A β y que reduce con efectividad la carga de placa y/o distrofia neurítica asociada con los desórdenes amiloidogénicos (Párr. 007).

De igual forma aunque el documento D3 se refiera anticuerpos humanizados útiles en el tratamiento de la amiloidosis, éste no divulga ni sugiere que dicho anticuerpo comprenda todas y cada una de las regiones determinante de complementariedad de la cadena ligera ni de la cadena pesada tal y como se reclaman en el anticuerpo recombinante o aislado, o fragmento de unión a antígeno de la presente solicitud.

Asimismo y de acuerdo con las afirmaciones del Señor Examinador, es oportuno manifestar que si bien las técnicas de sustitución de un residuo de aminoácidos es una técnica conocida por la persona del oficio versada en la materia, la comparación entre las regiones variables de complementariedad de las cadena ligeras entre el anticuerpo humanizado de D3 y el anticuerpo de la presente solicitud presentan diferencias claras las cuales no están sugeridas en el documento D3 tales como el lugar de la sustitución y como realizar dicha sustitución.

En ese sentido, es oportuno manifestar que las dos regiones variables de complementariedad de la cadena ligera difieren en diez posiciones diferentes, nueve

de los cuales están en los CDRs. Asimismo, las sustituciones conservativas de aminoácidos y las interacciones estéricas producen entre si múltiples combinaciones de las tres CDRs de cadena ligera que claramente difieren una de la otra en por lo menos en una de las nueve posiciones.

Por lo tanto, es claro que no existe ninguna sugerencia o motivación para que a partir de las enseñanzas del documento D3, la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda elegir de manera obvia una posibilidad entre todas estas posibles combinaciones para llegar a CDRs de la cadena ligera del anticuerpo 7D8 tal y como se definen en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Sumado a lo anterior, es importante resaltar que si aún dichas sustituciones conservativas parecieran obvias, el experto en la materia esperaría que dichas variaciones de una o más CDRs daría lugar a cambios en la afinidad del anticuerpo y/o especificidad de unión del mismo.

Además, el razonamiento del señor Examinador supone, que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada para emplear un anticuerpo útil en el tratamiento de trastornos asociados a amilodosis como base para el diseño de otros anticuerpos para el tratamiento de otros trastornos asociados a amiloidosis.

Sin embargo, esta presunción no toma en consideración que los anticuerpos descritos en el documento citado como anterioridad y los anticuerpos objeto de la presente invención corresponden a soluciones técnicas alternativas a problemas específicos relacionados a trastornos amiloides. Es así, como los anticuerpos conocidos en el documento D3 y los anticuerpos de la presente solicitud proporcionan soluciones alternativas de unión específica a antígenos determinados.

En conexión con lo anterior, el documento D3 señala que la unión específica de un anticuerpo significa que el anticuerpo exhibe una afinidad apreciable por el antígeno o un epítipo predilecto y preferentemente, no muestra reacción cruzada significativa (Col. 7; líneas 13 - 16).

En consecuencia, los anticuerpos del arte previo están dirigidos en contra del péptido beta amiloide A β . Este péptido es un fragmento interno de una glucoproteína de membrana mayor llamada proteína con el termino de proteína amiloide precursora (APP en inglés), en donde mutaciones en dicha proteína se correlaciona con la enfermedad de Alzheimer (Col. 1; líneas 15-54). En contraste con lo anterior, los anticuerpos de la presente solicitud específicamente reconocen específicamente a placas que comprenden formas patógenas de amiloide A séricas (SAA) o cadenas

ligeras de inmunoglobulina que son las responsables de la amiloidosis AA y amiloidosis AL.

En consecuencia, el documento D3 no da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno ni mucho menos motivaría a la persona normalmente versada en la materia a derivar los anticuerpos tal y como son reivindicados en virtud de la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, máxime si se tiene en cuenta que D3 demuestra que la persona normalmente versada en la materia no podría predecir ni esperar que las sustituciones conservativas de aminoácidos y los anticuerpos generados reconocerían reconocen específicamente a placas que comprenden formas patógenas de amiloide A séricas (SAA) o cadenas ligeras de inmunoglobulina que son las responsables de la amiloidosis AA y amiloidosis AL, máxime si se tiene en cuenta que arte previo está dirigidos principalmente en contra del péptido beta amiloide A β .

En conclusión, dadas las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la materia objeto del capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud goza de altura inventiva frente a la las enseñanzas del estado del arte comprendido en D3, toda vez que para la persona versada en la materia resultará evidente que la atenta lectura del documento D3 que a partir de las enseñanzas del mismos no se obtiene de manera "obvia" un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo con las características técnicas esenciales **un anticuerpo recombinante o aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que es el anticuerpo 7D8 (Número de acceso PTA-9468), o una versión humanizada o quimérica del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión del antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad indicadas como las SEQ ID NOs: 177, 169, y 170 y una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad indicadas como las SEQ ID NOs: 171, 172, y 173**, como el que es reclamado por la reivindicación 1 ahora modificada de la presente solicitud.

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"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.

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

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."

Con respecto a este señalamiento me permito resaltar que resulta indiscutible que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de Nivel Inventivo de una solicitud de patente, es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Consecuentemente, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas del documento D3 no "salta a la vista de manera clara y directa" un anticuerpo 7D8 como aquel de la presente solicitud, es claro que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo del capítulo reivindicatorio modificado de la solicitud en estudio.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 11 presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **195 a 197** del capítulo reivindicatorio modificado, el cual consta de **11** reivindicaciones; y
- (ii) Copia digital del listado secuencias de la presente solicitud.

JOSE LLORED CAMACHO & 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 las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo recombinante o aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que es el anticuerpo 7D8 (Número de acceso PTA-9468), o una versión humanizada o quimérica del mismo, en donde el anticuerpo, o fragmento de unión del antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera que comprende tres regiones determinantes de complementariedad indicadas como las SEQ ID NOs: 177, 169, y 170 y una región variable de cadena pesada que comprende tres regiones determinantes de complementariedad indicadas como las SEQ ID NOs: 171, 172, y 173.
2. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende al menos un residuo de marco de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste de L87 y L90 (convención de numeración Kabat) ocupado por Y y F, respectivamente, en donde el resto de la región variable de cadena ligera es ocupado por un residuo correspondiente en una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina aceptora humana.
3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende al menos un residuo de marco de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste de +7, +14, +15, +17, +18, +50, +75, +88, + 92, y +109 (numeración lineal) ocupado por T, S, L, D, Q, K, Y, L, F, y L, respectivamente, en donde el resto de la región variable de cadena ligera es ocupado por un residuo correspondiente en una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina aceptora humana.
4. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 3, que comprende al menos un residuo de marco de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste de +75 y +92 (numeración lineal) ocupado por Y y F, respectivamente, en donde el resto de la región variable de cadena ligera es ocupado por un residuo correspondiente en una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina aceptora humana.

5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de amino ácido indicada como los, residuos 20-131 de la SEQ ID NO: 153, o indicada como la SEQ ID NO: 158, 159, 160, 174, 175, o 176.

6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende al menos un residuo de marco de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de H37, H49, H70, y H93 (convención de numeración Kabat) ocupado por I, A, F, o V, respectivamente, en donde el resto de la región variable de cadena pesada es ocupado por un residuo correspondiente en una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina aceptora humana.

7. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que comprende al menos un residuo de marco de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de +10, +15, +19, + 37, +49, +73, +78, +79, +80, +87, +95, +99, +119 (numeración lineal) ocupado por R, K, K, I, A, F, Q, S, M, N, M, V, o A, respectivamente, en donde el resto de la región variable de cadena pesada es ocupado por un residuo correspondiente en una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina aceptora humana.

8. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 7, que comprende al menos un residuo de marco de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste de +37, +49, +73, y +99 (numeración lineal) ocupado por I, A, F, o V, respectivamente, en donde el resto de la región variable de cadena pesada es ocupado por un residuo correspondiente en una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina aceptora humana.

9. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 ó 5, que comprende una región variable de cadena pesada indicada como los residuos 20-138 de la SEQ ID NO: 154.

10. Un método para producir un anticuerpo que comprende:

- a) expresar sintética o recombinantemente un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y
- b) recuperar el anticuerpo.

11. Un hibridoma que expresa un anticuerpo monoclonal murino 7D8 (Número de acceso PTA-9468).

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACION - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 20M / 09 / 10 / AAAA MM DD	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		Recordos:	
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	10-090192-A	6	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Anexos 00 Folio No. 08.

JULIETH FONSECA