



No. 13-261140- -00004-0000

Fecha: 2015-06-17 11:17:51 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios 10

Baker & McKenzie S.A.S
NIT: 900.532.339-9

Av. 82 No. 10-62 Piso 6
Bogotá
Colombia

Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 13.261.140

Solicitud de Patente de Invención/Modelo de Utilidad titulada:
"Polipéptidos Anticuerpos que Antagonizan CD40"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company & Domantis Limited.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 11
DEL 17 DE MARZO DE 2015, OFICIO NO. 2614 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones

Con relación a las reivindicaciones su Despacho consideró que:

1.1.1. El objeto de la reivindicación 1 no se considera una invención, por cuanto en su encabezado se define un polipéptido anticuerpo a partir de su epítipo conformacional, indicando que dicho anticuerpo se une específicamente a un epítipo de CD40 humano, el cual comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1, y en donde el epítipo comprende al menos un residuo de aminoácidos de CD40 seleccionado del grupo que

consiste de Trp109, Leu121, His122, Ser124, Ser156, Ala157, Phe158, Glu159, e His162. Dicha secuencia de aminoácidos, corresponde a una secuencia aislada del dominio CD40 de Homo sapiens, tal y como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, y se considera una exclusión de patentabilidad; por lo anterior se concluye que el anticuerpo no puede ser objeto de patente de conformidad con lo dispuesto en el artículo 15 lit. b) de la referida Decisión 486.

1.1.2. La reivindicación 1 – 17 no son claras porque definen un polipéptido anticuerpo en términos de que dicho anticuerpo compite con el enlace de otro anticuerpo caracterizado por un dominio (dAb) BMS3h – 56 – 269, por el enlace específico a un epítipo de CD40. Se le recuerda a la solicitante que no se admiten definiciones de un anticuerpo en términos referentes a un compuesto (anticuerpo) con el que compite por el enlace al dominio CD40 y mucho menos definirlo en términos de la eventual diferencia entre las secuencias de aminoácidos que conforman los correspondientes CDRs y FRs.

Únicamente se acepta definir un anticuerpo a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID NO, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente del estado de la técnica.

1.1.3. La reivindicación 1 no es clara porque define un polipéptido anticuerpo, en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de la afinidad del polipéptido anticuerpo por el epítipo de CD40 y en donde se afirma que este compite con el enlace del anticuerpo de dominio (dAb) BMS3h – 56 – 269, y no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir sus estructura completa y no es posible compararlo con el estado de la técnica. Adicionalmente la reivindicación 1 no es clara porque el polipéptido anticuerpo se encuentra definido a partir de su unión a un epítipo de la proteína CD40 según la SEQ ID NO: 1P y esto se considera una exclusión a la patentabilidad porque es el dominio CD40. Se le recuerda a la solicitante que un anticuerpo debe ser caracterizado a partir de su estructura completa y no puede ser definido en términos de su mecanismo de interacción con el epítipo, ya que esto no permite su diferenciación con el estado de la técnica. Es necesario mencionar las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su

respectivo SEQ ID NO, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

1.1.4. Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque definen un anticuerpo en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de la afinidad del polipéptido anticuerpo por el epítipo de CD40, indicando que el primer dominio variable tiene una constante de enlace aparente de 1 pM a 100 nM y un EC50 de proliferación de células B humanas promovida por hIZCD40L, de 0.01 nM a 100.0 nM y no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir sus estructura completa y no es posible compararlo con el estado de la técnica. 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 recuerda a la solicitante que es necesario mencionar las secuencias de aminoácidos que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID NO, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

1.1.5. Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras porque definen un anticuerpo caracterizado por un primer dominio variable que comprende regiones CDRs y Frs y no se indican las modificaciones puntuales estructurales, especificando las posiciones de aminoácidos que han sido sustituidos o delecionados sobre la respectiva secuencia de aminoácidos. Adicionalmente el término "por hasta dos" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto. Se le recuerda a la solicitante que un anticuerpo debe ser caracterizado a partir de su estructura completa mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID NO, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

1.1.6. Las reivindicaciones 1 – 12 no son claras porque definen un anticuerpo en términos de un primer dominio variable y no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se recuerda a la solicitante que no se admite la definición parcial del anticuerpo es decir solo en términos de una cadena o solo en términos de 3 de los CDRs de una cadena. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de las respectivas reivindicaciones y unificar las secuencias de aminoácidos que comprenden la región variable de cadena pesada y

ligera del anticuerpo que se busca proteger en una misma reivindicación con su respectivo SEQ ID NO, tal y como se evidencian en la TABLA 3 correspondiente a lista de secuencias de aminoácidos del dominio variable anti-CD40 humano, divulgada en el capítulo descriptivo. Adicionalmente se aclara que la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno en un anticuerpo o molécula variante de unión a un antígeno, dependen de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada uno de los CDRs y por eso se debe definir en términos de las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

1.1.7. Las reivindicaciones 1 – 10, 12, 15 y 16 no son claras porque definen un anticuerpo en términos de referencia a elementos de la descripción, al indicar dominios (dAb) denominados BMS3h-56-269; y no se define a partir de sus características técnicas estructurales mencionando las secuencias de aminoácidos que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID NO, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. Se le recuerda a la solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí solas y no se pueden hacer referencia a figuras, tablas, dibujos o a elementos de la descripción ya que no es posible realizar una comparación estructural con el estado de la técnica, sobre la base de una referencia o figura.

1.1.8. Las reivindicaciones 14 - 17 no son claras porque definen un anticuerpo en términos de un polipéptido de fusión y no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura y no es posible compararlo con el estado de la técnica. Se le recuerda a la solicitante que un anticuerpo debe ser caracterizado a partir de su estructura completa mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID NO, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

1.1.9. La reivindicación 17 no es clara porque define un anticuerpo, en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de la afinidad del polipéptido anticuerpo por un segundo antígeno diferente de CD40 y no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir sus estructura completa y no es posible compararlo con el estado de la técnica. Se le recuerda a la solicitante que un anticuerpo debe ser caracterizado a partir de su estructura

completa y no puede ser definido en términos de su mecanismo de interacción con el epítope, ya que esto no permite su diferenciación con el estado de la técnica. Es necesario mencionar las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID NO, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

1.1.10. La reivindicación 18 no es clara porque no se especifica la respectiva secuencia de ácidos nucleicos que codifica para el polipéptido anticuerpo. 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.

1.1.11. La reivindicación 19 no es clara ya que no se describe ni identifica el proceso para producir células transformadas como una línea celular. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada y encabezarla especificando la línea celular a ser transformada indicando su origen y tipo de célula.

1.2 Descripción

Con relación a la descripción su Despacho ha considerado que la descripción no es clara porque no caracteriza adecuadamente la estructura completa del anticuerpo anti – CD40, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. De esta manera será posible compararlo con el estado de la técnica.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

En respuesta a las observaciones presentadas por su Despacho, anexo a la presente aparece capítulo reivindicatorio modificado que responde a todas las observaciones planteadas en su oficio de fondo.

El soporte para dichas reivindicaciones se encuentra en toda la especificación completa y en la tabla siguiente:

Reivindicación	Soporte
1	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 5 originalmente presentada</i>
2	<i>Ver, por ejemplo, reivindicaciones 2 y 3 y Tabla 3 (p. 28 y pag. 52-62)</i>
3	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 4 originalmente presentada</i>
4	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 6 originalmente presentada</i>
5	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 7 originalmente presentada</i>
6	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 9 originalmente presentada</i>
7	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 14 originalmente presentada y SEQ ID NOS: 1284 y 1285 de la especificación</i>
8	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 15 originalmente presentada</i>
9	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 16 originalmente presentada</i>
10	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 18 originalmente presentada</i>
11	<i>Ver, por ejemplo, reivindicación 20 originalmente presentada</i>

Aunque el solicitante no esta de acuerdo con las objeciones planteadas por su Despacho se anexa al presente escrito un capitulo reivindicatorio modificado solo con el animo de continuar con el trámite de la presente solicitud. Las reivindicaciones modificadas ya no citan limitaciones funcionales ni porcentajes de identidad. Las reivindicaciones ahora citan información estructural para el anticuerpo de dominio reivindicado. De manera específica, las reivindicaciones citan las secuencias de aminoácidos específicas para cada uno de los CDR1, CDR2 y CDR3.

Notamos que su Despacho considera que la única definición aceptable para un anticuerpo es citar su estructura completa, citando las secuencias que forman la cadena ligera y la cadena pesada o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR de las cadenas ligera y pesada. Sin embargo, está definición no describe la inmunoglobulina actualmente reivindicada.

Los argumentos presentados por su Despacho no son relevantes a las reivindicaciones ahora modificadas. Las reivindicaciones modificadas están dirigidas entre otros a un anticuerpo de dominio. Tal como se enseñó en la presente especificación, por ejemplo, pág. 30, último renglón a pág. 31 renglón 3, un anticuerpo de dominio comprende un dominio variable único que es capaz de unirse específica y monovalentemente a un antígeno un dominio variable único comprende solo *tres* CDR, y por lo tanto no puede contener seis CDR. De acuerdo con esto, el solicitante considera que las reivindicaciones modificadas son claras. Más aún, los polipéptidos reivindicados son novedosos y no obvios sobre la técnica anterior, al menos porque ellos son anticuerpos de dominio que se unen específicamente, monovalentemente y con alta afinidad al CD40. Además, los anticuerpos de dominio reivindicados no exhiben actividad agonista CD40 la unión del polipéptido anticuerpo al CD40 antagoniza la actividad CD40.

De acuerdo con lo anterior solicitamos que se retiren todas las objeciones y se acepten las reivindicaciones modificadas presentadas con este escrito.

Hacemos notar que la reivindicación 10 modificada se dirige a un ácido nucleico. El solicitante considera que esta reivindicación es clara por lo menos por la siguientes razones. El código genético se degenera, pero no es ambiguo. El código genético se degenera, porque mas de un codón puede codificar un aminoácido único. Por ejemplo, los codones GAA y GAG especifican ambos ácido glutámico (degeneración/redundancia). Sin embargo, cada codón codifica SOLAMENTE UN aminoácido, por lo tanto el código no es ambiguo. Por ejemplo, los codones GAA y GAG solamente codifican ácido glutámico (no ambigüedad). Por lo tanto, al utilizar el código genético una persona medianamente versada en la materia podría determinar fácilmente una secuencia de ácido nucleico que codifica las secuencias de aminoácido de las reivindicaciones 1-9. Más aún, en la especificación se describen secuencias de ácido nucleico de ejemplo. Ver, por ejemplo, tabla 4 pág. 243 y 243-279. De acuerdo con lo anterior solicitamos el retiro de esta objeción.

Hacemos notar el capítulo reivindicatorio modificado no cita una célula aislada. Por lo tanto, la objeción de su despacho se considera superada.

Los solicitantes tampoco están de acuerdo a las observaciones de su despacho en el sentido de que la especificación no describe adecuadamente la estructura completa del anti-CD40.

Por favor note la tabla 3, y en particular la página 52, renglón 22 a página 53, renglón 4 que listan numerosos anticuerpos de ejemplo y las secuencias de aminoácidos para los mismos, todos los cuales se unen de manera específica a CD40 (ver, por ejemplo, pág. 28 renglones 2-5). La figura 4 describe el alineamiento ClustalW2 de los dominios variables representativos de los anticuerpos de dominio del líneas BMS3h-56, que indica los CDR. Cuando menos por estas razones, la persona medianamente versada comprendería fácilmente que los anticuerpos de dominio, tal como se reivindicaron, están adecuadamente descritos en la especificación, por lo tanto, la observación de su Despacho con referencia a la especificación no es precisa.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 11 Reivindicaciones

BOGATM/BOGDMS #22942 memorial de fondo-V1.DOC

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo de dominio (dAb) que se une a CD40, caracterizado porque comprende:
 - a) Una región CDR1 que comprende la región CDR1 del BMS3h-56-269 (amino ácidos 31 a 35 de la SEQ ID No. 417) o difiere de la región CDR1 del BMS3h-56-269 por hasta dos aminoácidos,
 - b) Una región CDR2 que comprende la región CDR2 del BMS3h-56-269 (amino ácidos 50 a 66 de la SEQ ID No. 417) o difiere de la región CDR1 del BMS3h-56-269 por hasta dos aminoácidos,
 - c) Una región CDR3 que comprende la región CDR3 del BMS3h-56-269 (amino ácidos 99 a 105 de la SEQ ID No. 417) o difiere de la región CDR1 del BMS3h-56-269 por hasta dos aminoácidos.

2. El anticuerpo de domino de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 317; SEQ ID NO: 318; SEQ ID NO: 320; SEQ ID NO: 321; SEQ ID NO: 322; SEQ ID NO: 324; SEQ ID NO: 325; SEQ ID NO: 326; SEQ ID NO: 327; SEQ ID NO: 331; SEQ ID NO: 332; SEQ ID NO: 333; SEQ ID NO: 334; SEQ ID NO: 335; SEQ ID NO: 336; SEQ ID NO: 337; SEQ ID NO: 341; SEQ ID NO: 342; SEQ ID NO: 343; SEQ ID NO: 344; SEQ ID NO: 345; SEQ ID NO: 346; SEQ ID NO: 347; SEQ ID NO: 348; SEQ ID NO: 349; SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 350; SEQ ID NO: 353; SEQ ID NO: 355; SEQ ID NO: 356; SEQ ID NO: 358; SEQ ID NO: 366; SEQ ID NO: 367; SEQ ID NO: 376; SEQ ID NO: 379; SEQ ID NO: 381; SEQ ID NO: 386; SEQ ID NO: 394; SEQ ID NO: 403; SEQ ID NO: 405; SEQ ID NO: 412; SEQ ID NO: 417; y SEQ ID NO: 419.

3. El anticuerpo de domino de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además:
 - d) Una región FR1 que comprende la región FR1 del BMS3h-56-269 (amino ácidos 1 a 30 de la SEQ ID No. 417) o difiere de la región FR1 del BMS3h-56-269 por hasta dos aminoácidos,
 - e) Una región FR2 que comprende la región FR2 del BMS3h-56-269 (amino ácidos 36 a 49 de la SEQ ID No. 417) o difiere de la región FR2 del BMS3h-56-269 por hasta dos aminoácidos,
 - f) Una región FR3 que comprende la región FR3 del BMS3h-56-269 (amino ácidos 67 a 98 de la SEQ ID No. 417) o difiere de la región FR3 del BMS3h-56-269 por hasta dos aminoácidos, y
 - g) Una región FR4 que comprende la región FR4 del BMS3h-56-269 (amino ácidos 106 a 116 de la SEQ ID No. 417) o difiere de la región FR4 del BMS3h-56-269 por hasta dos aminoácidos.

4. El anticuerpo de domino de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:
 - a) Una región CDR1 que comprende la región CDR1 del BMS3h-56-269 (SEQ ID No. 417),
 - b) Una región CDR2 que comprende la región CDR2 del BMS3h-56-269 (SEQ ID No. 417), y
 - c) Una región CDR3 que comprende la región CDR3 del BMS3h-56-269 (SEQ ID No. 417),

5. El anticuerpo de domino de la reivindicación 3, caracterizado porque comprende:
 - d) Una región FR1 que comprende la región FR1 del BMS3h-56-269 (SEQ ID No. 417),
 - e) Una región FR2 que comprende la región FR2 del BMS3h-56-269 (SEQ ID No. 417),

- f) Una región FR3 que comprende la región FR3 del BMS3h-56-269 (SEQ ID No. 417), y
 - g) Una región FR4 que comprende la región FR4 del BMS3h-56-269 (SEQ ID No. 417).
6. El anticuerpo de dominio de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la secuencia de aminoácidos del BMS3h-56-269 (SEQ ID No. 417).
 7. Un polipéptido de fusión caracterizado porque comprende el anticuerpo de dominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un dominio Fc seleccionado del IgG1* Fc (SEQ ID No. 1284) y el IgG4 Fc (SEQ ID No. 1285).
 8. El polipéptido de fusión de la reivindicación 7, caracterizado porque comprende la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión BMS3h-56-269-IgG1* Fc (SEQ ID No. 1286).
 9. El polipéptido de fusión de la reivindicación 7, caracterizado porque comprende la secuencia de aminoácidos del polipéptido de fusión BMS3h-56-269-IgG4 Fc (SEQ ID No. 1287).
 10. Un ácido nucleico caracterizado porque codifica el anticuerpo del dominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o el polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 9.
 11. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo del dominio de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o el polipéptido de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, y un portador farmacéuticamente aceptable.