

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Jefe División de Nuevas Creaciones (C)

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-081236- -00009-0000

Fecha: 2012-12-18 12:15:27
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 19

REF: Expediente No. **09-081236**
Patente de Invención: **"ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES DEL CITOMEGALOVIRUS HUMANO".**
PCT: **PCT/IB2008/001111**
Clasificación Int.: **C12N 15/13; A61K 39/42; A61P 31/62**
Titular: **INSTITUTE FOR RESEARCH IN BIOMEDICINE**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No. 14117 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 14 DE AGOSTO DE 2012

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de **Apoderado** de **INSTITUTE FOR RESEARCH IN BIOMEDICINE**, domiciliado en Via Vincenzo Vela, 6, Bellinzona, Suiza, debidamente reconocido por su Despacho, encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.14117 notificado por fijación en lista de 14 de agosto de 2012 y cuya prorroga de termino fue debidamente radicada ante su Despacho el 17 de octubre de 2012, me permito:

Manifestar:

I.- En el informe emitido sobre la presente invención, se han formulado las objeciones que a continuación resumimos:

1. **No es una invención** (Art 15 D 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 15 y 16 no se considera una invención puesto que hace referencia a un anticuerpo humano, de acuerdo con el Art citado.

2. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 19, 26 a 28 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

3. De la Solicitud de Patente

- Sobre el Título

El título hace referencia al uso de los anticuerpos reclamados, debido a que los usos no son patentables se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria,

- Sobre las Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- Las reivindicaciones que se refieren a un anticuerpo deben caracterizarlo a partir de su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. La referencia a estructuras parciales del anticuerpo no son válidas puesto que no es una estructura activa, probada ni definida. Se sugiere establecer la caracterización del anticuerpo tal como se aprecia en la reivindicación 14.

- Las reivindicaciones 1 a 5, 17 a 19 hacen referencia a la concentración necesaria para neutralizar la infección con hCMV mediante el uso de un anticuerpo, y al hecho de que este se une a un epítipo específico, lo cual no caracteriza adecuadamente el anticuerpo reclamado y corresponden a un resultado a alcanzar puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

- En el capítulo reivindicatorio, especialmente las reivindicaciones 6 a 12, existen numerosas reivindicaciones que reclaman un anticuerpo definido a partir de diversas y numerosas opciones de anticuerpo, dependiendo las opciones si son de cadena ligera o la cadena pesada. Estas reivindicaciones dan lugar a cada combinación de las secuencias empleadas y pocas de ellas presentan sustento en la descripción, por lo que se sugiere hacer una generalización razonable de secuencias de acuerdo a lo divulgado en la descripción tales como los anticuerpos con VH SEQ ID NO 7 y VL SEQ ID NO 8.

- Las reivindicaciones 6, 11, 12 contienen el término "al menos" el cual 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.

- La reivindicación 15 se refiere a una denominación particular que se le dio al anticuerpo reclamado, sin embargo esta denominación no hace claro el anticuerpo que desea reclamarse en la reivindicación. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas.

- El objeto reclamado en las reivindicaciones 13 y 14 es el mismo se sugiere eliminar alguna de ellas.

- Las reivindicaciones 6, 11, 12 y 21 contienen la expresión "que tiene una identidad de secuencia de al menos un 85%...", o con otros porcentajes. Dicha expresión debe eliminarse, puesto que no permite establecer a que secuencia se refiere, y en el caso de las regiones CDR o variables de un anticuerpo es necesaria esta definición para obtener actividad en un anticuerpo, puesto que el cambio de un solo aminoácido puede alterar la especificidad del mismo, es así que estas no permiten definir la invención ni permiten que pueda ser reproducida por el experto en la materia.

- Las reivindicaciones 20, 21 y 23 y dependientes se refieren a polipéptidos. Sin embargo, dado que el problema que resuelve la solicitud es proveer anticuerpos que se unen a hCMV, los polipéptidos aislados no hacen parte de la invención. Lo mismo se aplica para los ácidos nucleicos reclamados. De igual manera no se definen dichos péptidos y ácidos nucleicos por su estructura por tal razón no se encuentran adecuadamente caracterizados.

- No se encuentra soporte para composiciones que contengan más de un anticuerpo dentro de sus componentes tal como se reclama en la reivindicación 25, por tal razón se sugiere eliminar dicha reivindicación.

4. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 5 Grupos Inventivos los cuales reclaman un anticuerpo definido a partir de diversas opciones de anticuerpo, dependiendo dichas opciones de la región variable de cadena ligera o cadena pesada sin ninguna relación estructural entre sí.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales

Grupo 1: Reivindicaciones 7 a 15, las cuales corresponden a anticuerpos monoclonales humanos que comprenden la región variable de cadena pesada de SEQ ID No. 7 y la región variable de cadena ligera SEQ ID No. 8, designado como anticuerpo 1F11.

Grupo 2: Reivindicaciones 7 a 14, las cuales corresponden a anticuerpos monoclonales humanos que comprenden la región variable de cadena pesada de SEQ ID No. 17 y región variable de cadena ligera SEQ ID No. 18, designado como anticuerpo 2F4.

Grupo 3: Reivindicaciones 7 a 14, las cuales corresponden a anticuerpos monoclonales humanos que comprenden la región variable de cadena pesada de SEQ ID

No. 39 y la región variable de cadena ligera SEQ ID No. 40, designado como anticuerpo 5A2.

Grupo 4: Reivindicaciones 20 y 21 que corresponden a un ácido nucleico que codifica para cualquiera de los anticuerpos reclamados.

Grupo 5: Reivindicaciones 23 y 24 referentes a un péptido inmunogénico aislado o purificado que comprende un epítipo que se une al anticuerpo

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Los documentos del estado de la técnica que se determinaron que son relevantes para la presente invención son los siguientes:

D1: J. Gen. Viral. (1987), 68, 1457-1461. Human monoclonal antibodies neutralizing human cytomegalovirus.

D2: PNAS. Vol. 102; No. 50, Pág. 18153-18158. Human cytomegalovirus virion protein complex required for epithelial and endothelial cell tropism.

D3: Journal of virological methods 74 (1998) 89-98. Human monoclonal anti HCMV neutralizing antibody from phage display libraries.

El documento D1 divulga anticuerpos monoclonales humanos anti-HCMV que neutralizan su capacidad virulenta en una concentración entre 0,5 y 0,3 µg/ml.

El documento D2 divulga anticuerpos monoclonales anti-hCMV obtenidos a partir de una librería genética de fagos que expresan proteínas de dicho virus.

El documento D3 divulga anticuerpos anti-hCMV los cuales están dirigidos directamente a las proteínas UL-130 y UL131A, las cuales son importantes para virulencia del virus.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en "un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que neutraliza una infección de células endoteliales, células epiteliales, células retiniana, células mieloides o células dendritas por citomegalovirus humano (hCMV), en el que la concentración de anticuerpo necesaria para una neutralización del 50% del hCMV es de 0,3 µg/ml o menos

Frente al documento D1:

Las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña anticuerpos monoclonales humanos anti-hCMV de un peso aproximado de 50 y 130KD que neutralizan una infección por

citomegalovirus humano (hCMV), dichos anticuerpos tienen una concentración de neutralización entre un 0,5 y un 0,3 µg/ml.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 y 15 a 19 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Frente al documento D2

Las características esenciales anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña anticuerpos monoclonales humanos obtenidos a partir de una biblioteca de fagos, los cuales exhiben una actividad neutralizante de 1 µg/ml. Dichos anticuerpos se unen a las proteínas de superficie gpUL55 y gpUL75 del virus, las cuales son importantes para la actividad vírica del virus.

Asimismo se revela la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera y la región variable de cadena pesada, la cual tiene una correspondencia del 95% con las secuencias SEQ ID NO 7 y SEQ ID NO 8 de la presente solicitud; y la secuencia de nucleótidos que codifica dicho anticuerpo.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 2-3, 6, 11, 12, 15 a 22 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 9, por lo cual se considera que no son nuevas tampoco.

Frente al documento D3

Las características esenciales anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D3, el cual enseña anticuerpos monoclonales los cuales exhiben una actividad neutralizante menor de 20 µg/ml. Dichos anticuerpos se unen a las proteínas de superficie UL128 y UL130 del virus las cuales son importantes para la actividad vírica del virus.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 y 15 a 22 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 9, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 14 consiste en “un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, en el que el anticuerpo comprende...”.

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 enseña anticuerpos monoclonales humanos anti-hCMV de un peso aproximado de 50 y 130KD que neutralizan una infección por citomegalovirus humano (hCMV), dichos anticuerpos tienen una concentración de neutralización entre un 0,5 y un 0,3 µg/ml.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que se definen las secuencias de las regiones variables pesada y ligera.

El hecho de especificar las secuencias tanto de la región variable de cadena pesada como la región variable de cadena ligera no evidencia un efecto técnico sorprendente con respecto a los divulgados en D1, puesto que no se presenta neutralización en la mayor concentración (>2 µg/ml) para tejidos de tipo fibroblasto con respecto a lo reportado por D1 (0,3 µg/ml).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es cómo obtener anticuerpos monoclonales humanos anti hCMV alternativos a los divulgados en D1 con secuencias de las regiones variables pesada y ligera específicas.

Por su lado el documento D2 hace referencia a anticuerpos monoclonales humanos obtenidos a partir de una biblioteca de fagos los cuales exhiben una actividad neutralizante de 1µg/ml. Dichos anticuerpos se obtienen luego de obtener 6 clones correspondientes a fagos que contienen el virus hCMV. A partir de dichos clones se escogen las proteínas que influyen en la capacidad vírica y dichas proteínas se establecen como epítopes, generándose así un anticuerpo anti-hCMV que presenta la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera y la región variable de cadena pesada, la cual tiene una correspondencia del 90% con las secuencias SEQ ID NO 7 y SEQ ID NO 8 de la presente solicitud; y la secuencia de nucleótidos que codifica dicho anticuerpo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, que conozca el estado de la técnica en donde se divulga un anticuerpo con actividad neutralizante anti hCMV menor a 0,3 µg/ml (documento D1) y tenga acceso a la generación de librerías de genes o fagos que expresen proteínas específicas del virus hCMV , estaría motivado a generar clones, ácidos nucleicos y anticuerpos con una actividad neutralizante óptima de secuencia similar a la divulgada en D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusiones

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados de la siguiente manera:

El documento D1 afecta las reivindicaciones 1-24 en cuanto a su novedad y nivel inventivo

El documento D2 afecta las reivindicaciones 1-24 en cuanto a su novedad y nivel inventivo.

El documento D3 afecta las reivindicaciones 1-5 y 15-22 en cuanto a su novedad.

II. En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

Reivindicaciones

Acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-19), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud originalmente presentada.

Particularmente las nuevas reivindicaciones encuentran sustento en:

- La nueva reivindicación 1 encuentra sustento en la reivindicación 5 anterior.
- La nueva reivindicación 2 encuentra sustento en la reivindicación 4 anterior.
- La nueva reivindicación 3 encuentra sustento en la reivindicación 1 anterior.
- La nueva reivindicación 4 encuentra sustento también en la reivindicación 1 anterior.
- La nueva reivindicación 5 encuentra sustento en la reivindicación 2 anterior.
- La nueva reivindicación 6 encuentra sustento en la reivindicación 3 anterior.
- La nueva reivindicación 7 encuentra sustento en la reivindicación 16 anterior.
- La nueva reivindicación 8 encuentra sustento en las reivindicaciones 13 y 14 anteriores.
- La nueva reivindicación 9 encuentra sustento en las reivindicaciones 9 y 10 anteriores.
- La nueva reivindicación 10 encuentra sustento en las reivindicaciones 13 y 14 anteriores.

- La nueva reivindicación 11 encuentra sustento en la reivindicación 17 anterior.
- La nueva reivindicación 12 encuentra sustento en la reivindicación 15 anterior.
- La nueva reivindicación 13 encuentra sustento en la reivindicación 20 anterior.
- La nueva reivindicación 14 encuentra sustento en la reivindicación 21 anterior.
- La nueva reivindicación 15 encuentra sustento en la reivindicación 30 original.
- La nueva reivindicación 16 encuentra sustento en la reivindicación 22 anterior.
- La nueva reivindicación 17 encuentra sustento en la reivindicación 24 anterior.
- La nueva reivindicación 18 encuentra sustento en la reivindicación 25 anterior.
- La nueva reivindicación 19 encuentra sustento en la descripción original, particularmente en el primer párrafo de la página 28 de la descripción.

1) No es una invención (Art 15 D 486 literal (b))

Se han objetado las reivindicaciones anteriores 15 y 16 ya que las mismas se refieren a un anticuerpo monoclonal "humano", lo cual no es materia patentable según la Decisión 486.

La nueva reivindicación 7 del conjunto de reivindicaciones modificadas que se adjunta, y que se corresponde con el contenido de estas reivindicaciones anteriores, detalla que los anticuerpos humanos reivindicados son anticuerpos recombinantes, obtenidos por intervención humana en células hospederas, y por lo tanto no se encuentran como tales en la naturaleza, de aquí que sí son patentables de acuerdo con la legislación local.

2) Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 19 y 26-28 anteriores objetadas por cubrir materia no patentable, se han eliminado del nuevo juego de reivindicaciones que se adjunta.

3) De la Solicitud de Patente

- Sobre el Título

El título es objetado porque se refiere al "...uso de los anticuerpos reivindicados...", y los usos no son patentables en Colombia. Para superar esta objeción, pedimos expresamente cambio del título original de la solicitud por el siguiente:

"ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES DEL CITOMEGALOVIRUS HUMANO".

- Sobre las Reivindicaciones

Las reivindicaciones anteriores que especificaban menos de las secuencias de longitud completa de ambas cadenas, pesada y ligera, o menos de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, se objetaron en el examen de patentabilidad. Aunque discrepamos de esta objeción, ya que el concepto inventivo es mucho más amplio que las realizaciones particulares que se ilustran en la descripción, solo con el ánimo de expedir el trámite de la solicitud, hemos eliminado estas reivindicaciones del conjunto de reivindicaciones que se presenta en esta respuesta.

En cuanto a las objeciones contra las reivindicaciones 1 a 5, 17 a 19, las cuales hacen referencia a la concentración necesaria para neutralizar la infección con hCMV mediante el uso de un anticuerpo, y al hecho de que este se une a un epítoto específico, lo cual, en opinión del examinador, no caracteriza adecuadamente el anticuerpo reivindicado y corresponden a un resultado a alcanzar, el solicitante también está en desacuerdo con la misma, sin embargo con el ánimo de expedir el trámite, las reivindicaciones dirigidas a los anticuerpos con características particulares de neutralización han sido modificadas para hacerlas dependientes de las reivindicaciones que definen adicionalmente el blanco u objetivo al que se unen los anticuerpos reivindicados. Además, las reivindicaciones dirigidas a los anticuerpos que se unen al "mismo epítoto" o que compiten por la unión, se han modificado para especificar que se unen al mismo epítoto que los anticuerpos que tienen secuencias de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de longitud completa, particularmente definidas.

Estas reivindicaciones también se han modificado para especificar que los anticuerpos son "específicos para un complejo de las proteínas UL130 y UL131A del

citomegalovirus humano (hCMV)".

El solicitante fue el primero en identificar el complejo formado por las proteínas UL130/131 del hCMV (y su papel en la infección por hCMV), y en generar anticuerpos contra dicho complejo, los cuales, como se muestra por el solicitante en la presente memoria descriptiva, son muy eficaces en la neutralización de la infección por hCMV. Por consiguiente, los anticuerpos de la reivindicación independiente 1 están claramente definidos mediante la especificación del blanco particular hacia el cual se dirigen los anticuerpos. Adicionalmente, las restantes reivindicaciones definen además las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera o de los CDRs de los anticuerpos representativos particulares ejemplificados en la solicitud, así como los anticuerpos que se unen al mismo epítipo al que se unen los anticuerpos que tienen las secuencias citadas. En consecuencia, estos anticuerpos también están claramente definidos. Por lo tanto, las objeciones en contra de estas reivindicaciones emitidas en el reporte del examen de patentabilidad se han superado correspondientemente con las reivindicaciones enmendadas que se adjuntan.

Las reivindicaciones 6 a 12 anteriores (dirigidas a los anticuerpos que tienen secuencias definidas para una única CDR, o varias combinaciones de CDRs o de secuencias de las regiones variables de longitud completa) se han objetado por no tener soporte en la especificación, según opinión del examinador. Como se ha descrito anteriormente, con el objetivo acelerar el trámite, las reivindicaciones se han enmendado para especificar las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de longitud completa, o las secuencias de las seis CDRs. Por lo tanto, estas objeciones se han superado también.

El examinador también ha objetado la expresión "al menos" de las reivindicaciones 6, 11, 12 anteriores por ser imprecisa en su opinión. En las nuevas reivindicaciones enmendadas esta expresión no parece, superándose también así esta observación.

La reivindicación 15 se ha objetado por referirse a una denominación particular que se le dio al anticuerpo reivindicado, sin embargo esta denominación no hace claro el anticuerpo. Con el objetivo de superar esta observación, se adjunta a esta respuesta el comprobante correspondiente al depósito del hibridoma productor de dicho anticuerpo, el cual ha sido depositado a los fines de la divulgación habilitante de la invención, conforme al Tratado de Budapest.

También se objetó la reivindicación 13 anterior cuyo contenido era el mismo de la reivindicación 14. La materia objeto de la reivindicación 13 anterior no está presente en el conjunto de reivindicaciones enmendadas que se adjunta, por lo tanto esta objeción también se superó.

Las reivindicaciones 20, 21 y 23 anteriores, referidas a los polipéptidos, se han objetado ya que en opinión del examinador no hacen parte de la invención. Lo mismo se aplica para los ácidos nucleicos reivindicados. Para expedir el trámite, el conjunto de reivindicaciones enmendadas que se adjunta a esta respuesta no incluye las reivindicaciones correspondientes a los polipéptidos inmunogénicos. Por otra parte, en su versión modificada, las reivindicaciones adjuntas referidas a las moléculas aisladas de ácido nucleico (reivindicaciones modificadas 13 y 14) se dirigen ahora a los ácidos nucleicos que codifican para las regiones variables de los anticuerpos, no de las proteínas del hCMV. En consecuencia, las reivindicaciones dirigidas a moléculas de ácido nucleico se refieren directamente a la presente invención (es decir, a los anticuerpos hCMV) y se definen por sus rasgos estructurales particulares (es decir, ya sea por su secuencias de nucleótidos o las secuencias de aminoácidos de las VR/CDR que ellas codifican). En consecuencia, esta objeción queda sin lugar.

La reivindicación anterior 25 (dirigida a una composición que comprende más de un anticuerpo) es objetada sobre la base de falta de sustento en la descripción. Respetuosamente discrepamos de esta objeción, ya que el contenido de dicha reivindicación 25, el cual se corresponde con las nuevas reivindicaciones 18 y 19 enmendadas (dirigidas a una composición que comprende un anticuerpo para UL130/UL131A del hCMV y un segundo anticuerpo que inhibe la infección hCMV, por ejemplo, una proteína gB de hCMV), se encuentra debidamente sustentado en la memoria descriptiva de la presente solicitud (específicamente en la página 28, primer párrafo de la misma), la cual enseña que las composiciones de la presente invención pueden incluir más de un anticuerpo, en particular cuando tales anticuerpos se unen a antígenos diferentes (o a diferentes epítopes en el mismo antígeno) para proporcionar un efecto terapéutico aditivo o sinérgico. Por ejemplo "...un anticuerpo puede unirse a la combinación UL130-UL131A (o complejo), mientras que otro puede unirse a gB". En consecuencia, las reivindicaciones 18 y 19 modificadas están claramente apoyadas en la descripción original de la solicitud.

4) De la Solicitud de Patente

Según el examinador, las reivindicaciones no cumplen con el requisito de unidad de invención, ya que se refieren a 5 grupos diferentes de invenciones que están reivindicando un anticuerpo definido a partir de varias opciones de anticuerpos, dependiendo de las opciones de región variable de las cadenas pesada y ligera, sosteniendo que no existe relación estructural entre ellos. Estos grupos incluyen los siguientes:

Grupo 1: Reivindicaciones 7 a 15, las cuales corresponden a anticuerpos monoclonales humanos que comprenden la región variable de cadena pesada de SEQ ID No. 7 y la región variable de cadena ligera SEQ ID No. 8, designado como anticuerpo 1F11;

Grupo 2: Reivindicaciones 7 a 14, las cuales corresponden a anticuerpos monoclonales humanos que comprenden la región variable de cadena pesada de SEQ ID No. 17 y región variable de cadena ligera SEQ ID No. 18, designado como anticuerpo 2F4;

Grupo 3: Reivindicaciones 7 a 14, las cuales corresponden a anticuerpos monoclonales humanos que comprenden la región variable de cadena pesada de SEQ ID No. 39 y la región variable de cadena ligera SEQ ID No. 40, designado como anticuerpo 5A2;

Grupo 4: Reivindicaciones 20 y 21 que corresponden a un ácido nucleico que codifica para cualquiera de los anticuerpos reclamados.

Grupo 5: Reivindicaciones 23 y 24 referentes a un péptido inmunogénico aislado o purificado que comprende un epítopo al que se une el anticuerpo

Como se explicó anteriormente, las reivindicaciones se han enmendado para detallar anticuerpos que son "específicos para un complejo de las proteínas UL130 y UL131A del citomegalovirus humano (hCMV)", es decir, un nuevo blanco del hCMV que consiste en una combinación de dichas proteínas. Por consiguiente, los anticuerpos de las reivindicaciones modificadas comparten esta característica técnica común y novedosa, y como se muestra por el solicitante en la presente memoria descriptiva, son muy eficaces en la neutralización de la infección por el hCMV como resultado. En consecuencia, las reivindicaciones modificadas cumplen con el requisito de unidad de invención.

5) Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

- Frente al Documento D1 - Masuho y otros

Las reivindicaciones anteriores 1-5 y 15-19 son rechazadas como carentes de novedad en consideración del documento D1 (Masuho y otros) que, de acuerdo con la opinión del examinador, describe anticuerpos contra el hCMV que neutralizan la infección por hCMV en una concentración de entre 0,5 y 0,3 µg/ml.

Discrepamos respetuosamente de esta objeción, ya que las reivindicaciones de la presente solicitud, y particularmente las de las reivindicaciones enmendadas, están dirigidas a anticuerpos que se unen a una nueva proteína objetivo del hCMV, es decir, son "específicos para un complejo formado por las proteínas UL130 y UL131A del hCMV". El documento D1 no enseña ni sugiere un anticuerpo que se una al complejo UL130/UL131A del hCMV. En efecto, los anticuerpos neutralizantes descritos en D1 precipitaron dos proteínas de pesos moleculares de 130kDa y 55 kDa, respectivamente. En contraste, las proteínas UL131 y UL131A contenidas en la muestra del complejo UL130/UL131A del hCMV, tienen un peso molecular mucho más bajo, de aproximadamente 35 kDa y aproximadamente 15 kDa, respectivamente. Por otra parte, los anticuerpos descritos en D1 se obtuvieron usando solamente UL130 o UL131A como un único inmunógeno, o en combinación con otros inmunógenos (excepto UL130 o UL131A). Por consiguiente, está claro que D1 no enseña el complejo UL130/UL131A, y mucho menos anticuerpos neutralizantes contra dicho complejo, como se reivindica en la presente solicitud. Más aún, D1 no enseña ni sugiere anticuerpos que comprendan las secuencias de las regiones variables, y/u otras características estructurales/funcionales incluidas en las reivindicaciones enmendadas de la presente solicitud. En consecuencia, las reivindicaciones, tal como se han enmendado, son nuevas a la luz del documento D1.

Frente al Documento D2 - Wang y Shenk

Las reivindicaciones anteriores 1-3, 6, 11, 12, 15-22 son rechazadas como carentes de novedad en consideración del documento D2 (Wang y Shenk). Al igual que el

documento D1 (discutido anteriormente), D2 no enseña ni sugiere un anticuerpo que se una a un complejo de las proteínas UL130/UL131 del hCMV como lo hace la presente invención. Por el contrario, los anticuerpos del documento de D2 se desarrollaron contra, y se unen, a las proteínas de superficie gpUL55 y gpUL75 del virus, que no tienen nada que ver con el mencionado complejo proteico UL130/UL131 del hCMV

Frente al Documento D3 - Takekoshi y otros.

Las reivindicaciones anteriores 1-5 y 15-22 son rechazadas como carentes de novedad a la luz del documento D3 (Takekoshi y otros). Sin embargo dicho documento D3 también falla en enseñar o sugerir el complejo proteico de UL130/UL131A del hCMV, hacia el cual se dirigen los anticuerpos de la presente invención. En efecto, los objetivos de los anticuerpos descritos en D3 involucran proteínas totalmente diferentes, gB y gH del hCMV. En consecuencia, las reivindicaciones enmendadas son nuevas sobre el documento D3.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación anterior 14 (dirigida a anticuerpos para el hCMV que tienen secuencias particularmente apareadas de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de longitud completa) es rechazada por el examinador por no ser inventiva, teniendo en cuenta la combinación de los documentos D1 y D2. Según el examinador, la diferencia entre el anticuerpo reivindicado en la presente solicitud y el anticuerpo descrito en D1 es que "las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada se definen". El examinador indica además que:

Especificar las secuencias tanto de la región variable de la cadena pesada, así como de la región variable de la cadena ligera, no es evidencia de un efecto técnico sorprendente con respecto a los anticuerpos descritos en D1, ya que no se muestran pruebas de neutralización en la concentración más alta (> 2µg/ml) para los tejidos de fibroblastos en relación a lo divulgado en D1 (0,3 µg/ml).

Al respecto consideramos que esta conclusión del examinador es incorrecta, ya que ninguno de los documentos citados D1 y D2, ni separados ni en combinación, enseñan o sugieren un anticuerpo para el hCMV que se une al complejo UL130/UL131A de este virus, menos aún anticuerpos definidos por las secuencias particulares de sus CDR o de sus regiones variables los cuales, de forma inherente, exhiben neutralización

significativa de la infección por el hCMV. El solicitante demuestra claramente en la presente solicitud que los anticuerpos que tienen estas secuencias exhiben inesperadamente una elevada neutralización de las células infectadas por hCMV a concentraciones de, por ejemplo, 0,3 µg/ml o menos. Por consiguiente, sobre la base de las enseñanzas de D1 y D2, los anticuerpos de la reivindicación anterior 14 (definidos por su secuencia) y que se corresponden con las actuales reivindicaciones 8, 9 y 10, que muestran actividad de neutralización significativa, de hecho son inventivos. En consecuencia, las reivindicaciones son patentables en consideración a las referencias citadas.

Finalmente queremos remarcar el hecho que el nivel inventivo de una invención no solo se determina por la demostración de un efecto inesperado o sorprende de la solución técnica que se propone, sino también porque el hecho de que las características técnicas reivindicadas no se deriven de una manera evidente del estado de la técnica más cercano. Hemos demostrado con los argumentos anteriores que ninguno de los documentos del estado de la técnica anterior a la solicitud ni enseñan ni sugieren anticuerpos dirigidos hacia un complejo formado por las proteínas UL130/UL131A del citomegalovirus humano, mucho menos las secuencias particulares de los mismos, así como de los ácidos que los codifican, por lo tanto, de ningún modo la presente invención se deriva de manera obvia del estado de la técnica y consecuentemente sí es inventiva.

Afirmamos que la materia reivindicada en la solicitud no es solo nueva, sino también inventiva a la luz del estado de la técnica citado en el examen de patentabilidad, por lo tanto solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

Teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta y de acuerdo a lo expuesto anteriormente consideramos que la presente solicitud de invención cumple con lo establecido en los artículos 16, 18 y 30 de la Decisión 486, es decir, la solicitud en estudio es una invención novedosa, tiene nivel inventivo y no se deriva de manera evidente del estado de la técnica, es susceptible de aplicación industrial, por tanto cumple con los requisitos establecidos en nuestra legislación para que sea otorgado el privilegio de invención.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 09-081236

Pagina 16 de 16

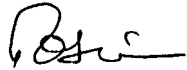
Anexar:

- i. Nuevo capítulo Reivindicatorio.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio, además de lo manifestado anteriormente, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que es específico para un complejo de las proteínas UL130/UL131A del hCMV.
2. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 1, el cual se une a un epítopo conformacional formado por las dos proteínas.
3. El anticuerpo o fragmento de las reivindicaciones 1 ó 2, el cual inhibe la infección de las células endoteliales, las células retinianas o las células dendríticas por el hCMV.
4. El anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la concentración requerida para el 50% de inhibición del hCMV es de 0,3 µg/ml o menos.
5. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 4, en el cual la concentración requerida para el 50% de inhibición del hCMV es de 0,01 µg/ml o menos.
6. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 4, en el cual la concentración requerida para el 50% de inhibición del hCMV es de 0,003 µg/ml o menos.
7. El anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el anticuerpo es un anticuerpo humano recombinante, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo de cadena sencilla, el fragmento es un fragmento Fab, Fab', F(ab')₂, Fv o scFv.
8. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende:

- (a) las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera establecidas en las ID SEC NOs: 7 and 8, respectivamente;
 - (b) las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera establecidas en las ID SEC NOs: 17 and 18, respectivamente; o
 - (c) las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera establecidas en las ID SEC NOs: 39 y 40, respectivamente.
9. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende:
- (a) las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada establecidas en las ID SEC NOs: 1, 2 and 3, respectivamente y las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera establecidas en las ID SEC NOs: 4, 5 and 6, respectivamente;
 - (b) las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada establecidas en las ID SEC NOs: 11, 12 and 13, respectivamente y las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera establecidas en las ID SEC NOs: 14, 15 and 16, respectivamente;
 - (c) las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada establecidas en las ID SEC NOs: 33, 34 and 35, respectivamente y las secuencias de las CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera establecidas en las ID SEC NOs: 36, 37 and 38, respectivamente.
10. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 9, que comprende:
- (a) las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera establecidas en las ID SEC NOs: 7 and 8, respectivamente;
 - (b) las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera establecidas en las ID SEC NOs: 17 and 18, respectivamente; o

- (c) las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera establecidas en las ID SEC NOs: 39 y 40, respectivamente.
11. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une al mismo epítoto que el anticuerpo o fragmento de la reivindicación 10.
 12. El anticuerpo o fragmento de la reivindicación 1, donde el anticuerpo es el anticuerpo monoclonal humano 1F11.
 13. Una molécula de ácido nucleico que codifica una región variable del anticuerpo de la reivindicación 10.
 14. La molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende la secuencia de nucleótidos establecida en las ID SEC NOs: 9, 10, 19, 20, 41 o 42.
 15. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de las reivindicaciones 13 ó 14.
 16. Una célula hospedera que comprende el vector de la reivindicación 15.
 17. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 8, 10, 11 ó 12, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
 18. La composición de la reivindicación 17, que comprende además un segundo anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, la cual inhibe la infección por hCMV.
 19. La composición de la reivindicación 18, en la cual el segundo anticuerpo se une a una gB del hCMV.