

As. 110.663

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070744- -00007-0000

Fecha: 2013-01-11 16:09:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **09-070744** solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título **ANTICUERPOS ANTAGONISTAS ANTI-NOTCH3.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 18296 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 16 de Octubre de 2012.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por catorce (14) reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

Con respecto a las reivindicaciones 32, 37-39, las cuales fueron objetadas por corresponder a reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, ponemos en manifiesto del señor Examinador que éstas han sido eliminadas del pliego reivindicatorio con el fin de superar la objeción pertinente.

Adicionalmente, nos permitimos informar al señor Examinador que incluimos una copia en formato digital del listado de secuencias, en cumplimiento del requerimiento realizado.

Claridad

La nueva reivindicación 1 ha sido modificada de tal manera que se caracteriza debidamente el anticuerpo monoclonal que se une específicamente a Notch3, de la siguiente manera,

1. Un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a Notch3, en donde el anticuerpo se une específicamente a un epítipo conformacional de un fragmento Notch3 que consiste de los aminoácidos 1378-1640 de la SEQ ID NO:1, en donde el anticuerpo inhibe la señalización Notch3, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR-H1 de SEQ ID NO:32, CDR-H2 de SEQ ID NO:33, y CDR-H3 de SEQ ID NO:34, y una región variable de cadena ligera que comprende CDR-L1 de SEQ ID NO:35, CDR-L2 de SEQ ID NO:36, y CDR-L3 de SEQ ID NO:37 o en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR-H1 de SEQ ID NO:38; CDR-H2 de SEQ ID NO:39, y CDR-H3 de SEQ ID NO:40, y una región variable de cadena pesada que comprende CDR-L1 de SEQ ID NO:41; CDR-L2 de SEQ ID NO:42, y CDR-L3 de SEQ ID NO:43.

Así las cosas, al definirse clara y concisamente el anticuerpo de la invención en la reivindicación independiente 1, y al considerar que las demás reivindicaciones del pliego dependen directa o indirectamente de esta reivindicación, la totalidad del pliego debe entenderse igualmente claro.

Particularmente, en el caso de las reivindicaciones que refieren a un vector, una célula y un fragmento de anticuerpo, el señor Examinador puede notar que las mismas establecen claramente a que corresponden, siendo términos bien conocidos por el versado en la materia, y por tanto son bien entendidas dicho versado,

5. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un fragmento de unión a antígeno.

6. El anticuerpo de la reivindicación 5, en donde el fragmento es un fragmento Fv de cadena sencilla.

12. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 10.

13. Una célula que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1.

Por otra parte, al tener en cuenta que la descripción corresponde al entero sustento de la materia reivindicada, nos permitimos referir al señor Examinador a un fragmento de dicha descripción, en donde establece la naturaleza de la forma humanizada del anticuerpo, como es bien entendido por el normalmente versado en la materia,

"Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son inmunoglobulinas quiméricas, cadenas de inmunoglobulinas o fragmentos de las mismas (como Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ u otras subsecuencias de anticuerpos que se unen a un objetivo) que contienen una secuencia mínima derivada de una inmunoglobulina no humana. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos los dominios variables (o al menos uno, y típicamente dos) en que todas, o sustancialmente todas, las regiones CDR correspondan a las de una inmunoglobulina no humana y todas, o sustancialmente todas, las regiones FR sean las de una secuencia de plantilla de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado puede comprender también al menos una porción de una región constante (Fc) de inmunoglobulina, típicamente la de una plantilla de inmunoglobulina humana elegida".

Ahora bien, en lo que respecta al método reclamado por la reivindicación, el mismo establece las etapas requeridas para la obtención del anticuerpo específico de la reivindicación 1, al tener en cuenta que la célula de la reivindicación 13 comprende dicho anticuerpo, y por tanto el normalmente versado en la materia se encuentra en capacidad de aplicar el método en mención al haberse caracterizado debidamente el anticuerpo de interés. Al respecto, la descripción, establece entre otros aspectos, que se incluyen en el título "Métodos para producir anticuerpos anti-notch3" ([0127])

"El vector de expresión se transfiere a una célula huésped, y las células transfectadas se cultivan entonces, mediante técnicas convencionales, a fin de producir un anticuerpo de la invención. En un aspecto de la invención, los vectores que codifican las cadenas tanto pesada como ligera pueden expresarse conjuntamente en la célula huésped para expresar la molécula de inmunoglobulina entera, tal como se detalla más adelante."

"(...) Para la expresión de una molécula de anticuerpo recombinante, especialmente la expresión de la molécula entera, se utilizan habitualmente células bacterianas, como las de E. coli, y eucariotas. Por ejemplo, las células de mamíferos como las CHO, junto con un vector como el elemento promotor génico temprano intermedio principal del citomegalovirus humano, son un sistema de expresión eficaz para los anticuerpos (Foecking, y col., Gene, 45:101 (1986) y Cockett, y col., Bio/Technology, 8:2 (1990))."

"Estas células huésped de mamíferos incluyen, aunque sin limitarse a, las células CHO, COS, 293, 3T3 o las de mieloma."

En conclusión, consideramos que el alcance de las nuevas reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la totalidad de las enseñanzas de la descripción, por lo cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Nivel inventivo

De acuerdo con las modificaciones realizadas sobre la nueva reivindicación 1 consideramos que las referencias D1 y D2 no se constituyen en documentos que afecten el nivel inventivo de la presente invención, pues ninguno de dichos documentos revela, ni sugiere, anticuerpos con las características contenidas en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.

La referencia **D1 (US2003/186290)**, centra sus enseñanzas en demostrar la relación de la proteína Notch3 en la Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía (CADASIL), y su implicación en el diagnóstico de predisposición a desórdenes neurológicos, para lo cual revela secuencias de nucleótidos aisladas definidas a lo largo del pliego reivindicatorio.

Sin embargo, D1 no refiere, ni sugiere, a lo largo de su contenido anticuerpos que comprendan las secuencias contempladas por la reivindicación 1 de la presente solicitud, y de hecho, particularmente evidenciamos que D1 no brinda enseñanzas referidas a que la unión de los anticuerpos a la región específica de Notch3 puede inhibir la señalización Notch3, tal como lo establece la presente invención.

Al respecto, deseamos resaltar que la señalización Notch3 se encuentra implicada en el cáncer de células madre, el cual finalmente tiene la capacidad de iniciar la formación tumoral, al tener en cuenta que las células madre normales de una amplia gama de tejidos dependen de la señalización Notch para su auto renovación. De esta manera, en las células madre cancerosas podría llevarse a cabo un mecanismo similar, evidenciándose que la inhibición de la señalización del gen Notch, mediante inhibidores de la γ -secretasa, genera efectos antineoplásicos marcados en células transformadas que expresan el gen Notch, tanto *in vitro* como en modelos de xenoinjerto.

En este orden de ideas, y en vista de la gran cantidad de enfermedades asociadas con la vía de señalización Notch3, es de alta relevancia la generación de nuevas alternativas para la prevención y tratamiento de las enfermedades asociadas, por lo que la presente invención brinda anticuerpos anti-Notch3 específicos que generan la inhibición de dicha ruta de señalización.

Así, al tener en cuenta que D1 no considera la importancia de la inhibición de la señalización Notch3, es claro que no contempla dentro de sus enseñanzas anticuerpos que se unan a una región específica en Notch3 desencadenando así la inhibición de interés revelada por la presente invención, por lo que la siguiente conclusión del señor Examinador no es viable a partir de D1,

"Por lo tanto el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "como modificar el anticuerpo anti-notch3 conocido en el documento D1 para "suministrar anticuerpos que inhiben la activación del receptor notch3, de forma tal que son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer"

Además, es de resaltar que D1 establece en su descripción, particularmente en el párrafo [0100], lo siguiente,

*"Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor Notch3 pueden, **dependiendo del epítipo reconocido**, presentar actividad pro o anti-Notch3"*

Lo cual brinda un panorama de las diversas posibilidades en la generación de anticuerpos con afinidad al receptor Notch3, dando así un claro indicio de las diferencias sustanciales entre los anticuerpos de acuerdo a la región del receptor a la cual sea afín el anticuerpo.

Por su parte, **D2 (FRA-A-2777285)** no presenta relación alguna con anticuerpos que presentan capacidad para unirse a Notch3, pues la misma se refiere a un péptido de unión que tiene afinidad específica para la proteína p24 del retrovirus VIH 1, el cual encuentra aplicación en pacientes que padecen del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, por lo que en definitiva no corresponde con un documento de interés para el normalmente versado en la materia enfrentado a la necesidad de proporcionar anticuerpos monoclonales que se unan a Notch3 que se unan a un epítipo específico.

Así las cosas, teniendo en consideración que en el arte previo no es bien conocido si es viable la generación de anticuerpos que presenten afinidad por el epítipo contemplado por la presente invención, y que más puntualmente sea posible que dichos anticuerpos presenten una afinidad tal que sea suficiente para inhibir la señalización Notch3, la presente invención se constituye como un avance sobre el estado del arte.

En este orden de ideas, consideramos que el normalmente versado en la materia basándose en las enseñanzas de las referencias D1 y D2, no cuenta con el conocimiento requerido para poder producir un anticuerpo dirigido al epítipo en mención en la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo se caracterice por ser un antagonista del receptor Notch3 que desencadene la inhibición de la señalización de dicho receptor.

De esta manera, es claro que partiendo de las enseñanzas dadas por el arte previo el desarrollo de la presente invención requirió de la aplicación de un alto componente inventivo, pues particularmente las referencias D1 y D2 citadas por su Despacho, son silenciosas frente a las características esenciales de los anticuerpos reivindicados, resumidas a continuación,

- Viabilidad de generar anticuerpos para la unión al dominio específico Notch3
- Afinidad del anticuerpo para la unión al dominio específico Notch3
- Actividad inhibitoria del anticuerpo para la inhibición de la señalización Notch3

Los cuales son aspectos plenamente desarrollado por la presente invención, y debidamente ilustrados en las figuras (1 a 18) contenidas en la descripción que presentan tanto las secuencias del epítipo de unión, como los ensayos que respaldan la afinidad de unión y el efecto inhibitorio de la señalización Notch3. Así, las referencias D1 y D2 no enseñan, ni sugieren, el desarrollo de los anticuerpos acá reivindicados y por tanto la presente invención debe considerarse inventiva a la luz del arte previo.

Finalmente, deseamos agregar que no consideramos adecuadas las siguientes conclusiones del señor Examinador, por ejemplo:

"El efecto que logra incluir "la secuencia de cadena pesada variable" es que se suministran anticuerpos que inhiben la activación del receptor notch3, de forma tal que son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer"

Con relación a lo anterior, la afinidad del anticuerpo de la invención viene dada por las secuencias de aminoácidos de las cadenas variable y ligera, no solamente de la cadena variable pesada como lo afirma su Despacho.

"Sin embargo, la caracterización de las regiones de los anticuerpos en sus regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras con secuencias definidas, para suministrar anticuerpos que inhiben la activación de proteínas, ya era conocida en D2"

Según lo anterior, ningún anticuerpo sería patentable ya que todos ellos se caracterizan y se unen a los epítopos de los antígenos. Por ejemplo, en el caso de compuestos con actividad farmacológica se desea que estos tengan actividad específica en la célula blanco pero con mínimos efectos adversos y/o actividad. Sin embargo, esta característica deseable para un compuesto candidato no puede ser una barrera de nivel inventivo para el desarrollo de nuevos compuestos.

El hecho de que D2 revele que se puedan caracterizar anticuerpos para la inhibición de proteínas no es un argumento válido para afectar el nivel inventivo de la invención. En el presente caso su Despacho no ha sustentado como el documento D2 es un documento que guíe a un versado en la materia en la obtención del anticuerpo reivindicado con las secuencias de aminoácidos específicas de las cadenas variable y ligera. Además, teniendo en cuenta que D2 revela proteínas de unión a las proteínas involucradas en la replicación del virus del VIH lo cual no tiene nada que ver con la presente invención en donde se proporcionan anticuerpos anti Notch-3.

"En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría "la utilización de las regiones VH y VL de anticuerpos" del documento D2, con secuencias de acuerdo al documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia"

De acuerdo a lo sustentado previamente, la combinación conjunta de D1 Y D2 no permitiría obtener el anticuerpo reivindicado con las secuencias específicas reivindicadas y más aún con actividad anti-Notch 3. Particularmente no comprendemos porqué el versado en la materia "utilizaría la secuencias variables de cadena pesada VH y de cadena ligera VL de D2 y más aún incorporarlas dentro de las secuencias de D1".

Deseamos resaltar que al incorporar las enseñanzas de dos documentos del estado de la técnica, debe haber una expectativa real de éxito que permita obtener con certeza absoluta la invención, lo cual evidentemente no es el caso de la combinación de D1 y D2 por las razones anteriormente expuestas.

Ahora bien, su despacho establece que la diferencia entre la invención y D1 es que se especifica la secuencia de cadena pesada variable. Por lo tanto teniendo en cuenta que ahora no solamente se ha especificado la secuencia pesada sino también la ligera, se esperaría que D2 supla esta diferencia, y de manera particular, D2 debería indicar las secuencias específicas de las dos cadenas, sin embargo, este no es el caso.

En este orden de ideas, la invención implica forzosamente nivel inventivo toda vez que no es obvio obtener el anticuerpo de la invención mediante una simple combinación de las enseñanzas de D1 y D2.

Al respecto, deseamos hacer mención a uno de los apartes del instructivo de patentabilidad como sigue:

*"La invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, **sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico.**" (Negrilla fuera de texto)*

De lo anterior se desprende que la combinación de documentos debe enseñar de manera evidente la solución al problema técnico planteado, es decir, dicha solución en el presente caso, es el anticuerpo con unas secuencias específicas. De este modo, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no hace evidente el anticuerpo de la invención por las razones anteriormente expuestas.

En consecuencia, el estado de la técnica en su conjunto, D1 y D2, no sugiere de manera obvia la solución al problema técnico de proporcionar anticuerpos anti-Notch3, que en este caso corresponde al anticuerpo de la invención, en donde se han definido las secuencias específicas de las cadenas variables ligera y pesada.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a Notch3, en donde el anticuerpo se une específicamente a un epítipo conformacional de un fragmento Notch3 que consiste de los aminoácidos 1378-1640 de la SEQ ID NO:1, en donde el anticuerpo inhibe la señalización Notch3, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR-H1 de SEQ ID NO:32, CDR-H2 de SEQ ID NO:33, y CDR-H3 de SEQ ID NO:34, y una región variable de cadena ligera que comprende CDR-L1 de SEQ ID NO:35, CDR-L2 de SEQ ID NO:36, y CDR-L3 de SEQ ID NO:37 o en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR-H1 de SEQ ID NO:38; CDR-H2 de SEQ ID NO:39, y CDR-H3 de SEQ ID NO:40, y una región variable de cadena ligera que comprende CDR-L1 de SEQ ID NO:41; CDR-L2 de SEQ ID NO:42, y CDR-L3 de SEQ ID NO:43.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se une a los residuos aminoacídicos en el dominio L1N12 (SEQ ID NO:9) y el dominio de dimerización (SEQ ID NO:18).
3. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO:2 y la región variable de cadena ligera comprende SEQ ID NO:3.
4. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO:4, y la región variable de cadena ligera comprende SEQ ID NO:5.
5. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un fragmento de unión a antígeno.
6. El anticuerpo de la reivindicación 5, en donde el fragmento es un fragmento Fv de cadena sencilla.
7. El anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende además una región constante de cadena ligera y/o una región constante de cadena pesada.
8. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, humanizado o quimérico.
9. El anticuerpo de la reivindicación 1 que comprende además un marcador.

10. Un ácido nucleico que codifica uno o más de SEQ ID NO:2, 4, 32-34 y 38-40.

11. El ácido nucleico de la reivindicación 10 que codifica además uno o más de SEQ ID NO:3, 5, 35-37 y 41-43.

12. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 10.

13. Una célula que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1.

14. Un método para producir un anticuerpo que comprende cultivar la célula de la reivindicación 13 bajo condiciones apropiadas para la producción de un anticuerpo y aislar el anticuerpo producido.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ • Convenio: ☐			
Radicator:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	09-70744-7	.	
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
10	Otro

Observaciones:
Anejo en CD