

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-075370- -00005-0000

Fecha: 2015-09-30 15:25:07 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **14 075370**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“ANTICUERPO ANTI- $\alpha\beta$ TCR”

Solicitante: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **7423** notificado el **7 de julio de 2015**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, no se incluyen las antiguas reivindicaciones 2 a 7, 12 a 15, y 18 a 20.
- La nueva reivindicación 1 se ha modificado de tal manera que ahora no se refiere a la SEQ ID NO. 17.
- Asó mismo se han modificado las antiguas reivindicaciones 8 a 11 y 17.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

2. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

- De acuerdo al objeto de la nueva reivindicación 1, en esta oportunidad no se incluyen las antiguas reivindicaciones 3, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 20.
- La antigua reivindicación 11 (ahora nueva reivindicación 4) ha sido modificada para reclamar una modificación Fc que reduce el receptor Fc γ de unión seleccionado del grupo que consiste de una región Fc aglicosilado y una modificación delta ab. En consecuencia, es posible afirmar que la nueva reivindicación 4 es clara y concisa, toda vez que la modificación Fc que reduce el receptor de unión Fc γ se define además por una característica estructural de un aglicosilado de una región Fc o una modificación delta ab.
- Las antiguas reivindicaciones 8 y 9 se han incorporado a la nueva reivindicación 1.
- La antigua reivindicación 16, ahora la reivindicación 5, se ha modificado para reclamar el ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo monoclonal humanizado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4. La reivindicación 1 modificada define la región variable de cadena pesada y la cadena ligera de la región variable por la secuencia del aminoácido. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia entenderá claramente que las secuencias de ácidos nucleicos codifican las secuencias de aminoácidos definidas en la reivindicación 1, como el uso de codones para codificar las secuencias de aminoácidos, como es bien conocido y definido en el estado de la técnica.
- La antigua reivindicación 17 (nueva reivindicación 6) se ha modificado para reclamar una célula que expresa un ácido nucleico según la reivindicación 5, en donde la célula es obtenible mediante la introducción del ácido nucleico en la célula por transformación, transfección, electroporación o transducción.
- El nuevo pliego reivindicatorio no contiene las expresiones "una o más", "dos o más", y "al menos".

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

3. Unidad de invención

El examinador afirma que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención. No obstante, de acuerdo a las modificaciones introducidas en el pliego reivindicatorio es posible afirmar lo contrario.

En primer lugar, las reivindicaciones modificadas requieren la función unificadora de proporcionar una anticuerpo humanizado monoclonal específico para la $\alpha\beta$ TCR humana/complejo CD3 que tiene en común una cadena ligera de la región variable que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 14, y una región variable de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 7, 12, 13, 15 y 16. Como se discute en el Ejemplo 4, en particular a la página 29, líneas 12-14 de la descripción (con referencia a las figuras 6, 7 y 8), los anticuerpos que se reclaman exhiben una unión mejorada en comparación con el BMA031, tal como se determina por la disociación del anticuerpo de los linfocitos T. En particular, con referencia a la página 8, líneas 5-11 de la descripción y la lista de secuencias que acompaña a esta aplicación, se indica que la Figura 6 indica una mejor velocidad de disociación en comparación de HEBE1 (SEQ ID NO: 7). Por otra parte, la Figura 7 indica unión mejorada de HEBE1.H66 (SEQ ID NO: 12), y la Figura 8 indica una mayor unión de cada uno de HEBE1.H66 (SEQ ID NO: 12), HEBE1.H71 (SEQ ID NO: 13), GL1BM VH28 (SEQ ID NO: 15) y GL1BM VH31 (SEQ ID NO: 16).

La unión mejorada en comparación con BMA031 exhibida por los anticuerpos reivindicados representa un unificador contribución inventiva sobre la técnica que es común a toda la materia objeto de la modificación del pliego reivindicatorio.

Por lo anteriormente expuesto, es posible determinar que las reivindicaciones modificadas contienen un concepto común inventivo. En consecuencia, es posible afirmar que esta objeción se ve superada.

No obstante lo anterior, se presenta junto con este memorial un solicitud divisional donde se busca proteger materia excluida del pliego reivindicatorio de la presente solicitud.

4. Análisis de patentabilidad

Para la evaluación de la patentabilidad de la invención se citó el documento D1: EP0403156A1, así como el documento D2: WO2010027797A1.

4.1 Nivel inventivo

En vista de las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio, es posible establecer que el nuevo objeto reivindicado es inventivo sobre el estado de la técnica.

El examinador indica que el documento D1 es el estado de la técnica más próxima al objeto de la antigua reivindicación anterior 1. Adicionalmente indica que la diferencia entre la reivindicación y el anticuerpo que se describen en D1 es las regiones constantes de aminoácidos que caracterizan dicho anticuerpo. El examinador indica que el problema técnico a resolver es "cómo proveer un anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad por la cadena alfa/beta del complejo receptor TCR/CD3 alternativo, que sea capaz de suprimir la respuesta inmunitaria relacionada con la activación de linfocitos T y apoptosis específica de linfocitos T activados". El examinador concluye que una persona del oficio normalmente versada en la materia sería capaz de incluir no sólo las sugerencias para el desarrollo de anticuerpos anti-TCR de D2 con las enseñanzas de D1 relacionados con la conservación de las CDR de BMA031 con el fin de alcanzar el objeto de la antigua reivindicación 1.

En este sentido, se resalta que el documento D1 da a conocer varias versiones humanizadas de BMA031 producidos por injerto de CDR. Sin embargo, la presente solicitud demuestra una versión con modificaciones significativamente mejoradas de EUCIV3, que es capaz de unirse las células T, pero no tan eficazmente como el anticuerpo BMA031 parental. Se ha demostrado que la capacidad de EUCIV3 para inhibir la respuesta inmune *in vitro* es reducido significativamente en comparación con BMA031 (especificación de la Figura 2 en la descripción, página 7 líneas 20 a 26).

Por otra parte, D2 da a conocer anticuerpos monoclonales que se unen específicamente al receptor de antígeno de células T (TCR) y su uso para la inmunomodulación (Resumen).

Las reivindicaciones modificadas están dirigidas, entre otras cosas, a un anticuerpo monoclonal humanizado específico para $\alpha\beta$ TCR humana/ complejo CD3 de una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como SEQ ID NO: 14, y una región variable de cadena pesada seleccionado entre el grupo que consiste en SEQ ID NOs: 7, 12, 13, 15 y 16.

En primer lugar, las nuevas reivindicaciones se refieren a anticuerpos que tienen cadena pesada específica y las secuencias de la región variable de cadena, de las cuales ninguno se enseñan o se sugieren en D1 o D2, solos o en combinación.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

En segundo lugar, en el momento de la presentación de la presente solicitud, un anticuerpo monoclonal de ratón BMA031 específico contra el determinante común sobre el complejo TCR $\alpha\beta$ CD3 era conocido. El anticuerpo monoclonal BMA031 fue conocido por ser altamente inmunosupresor y se tenía demostrado la eficacia clínica preliminar en la prevención del rechazo del injerto, aunque provocó el anticuerpo anti-ratón antihumano (HAMA). D1 demuestra que una versión humanizada de BMA031 fue desarrollado exhibió células T de unión, aunque este anticuerpo había reducido la afinidad de unión.

En consecuencia, en el momento de la presentación de la presente solicitud había la necesidad de anticuerpos anti- $\alpha\beta$ TCR humanizados que fueran inmunosupresores, y que presentara buenas propiedades de unión y que no activaran las células T tras la unión.

Los anticuerpos monoclonales humanizados reivindicados resuelven dichos problemas técnicos. En particular, como se ha discutido anteriormente en relación a la unidad de invención, los anticuerpos reivindicados exhiben una unión mejorada en comparación con BMA031, según lo determinado por el anticuerpo de disociación de las células T, que es un descubrimiento inesperado que resulta de la humanización de BMA031 realizado por el solicitante (descripción, página 30, líneas 5-6). Esto mejoró la correlación de unión, mejorando la potencia de los anticuerpos reivindicados para la supresión de una respuesta inmune, como se demuestra por los ensayos de eficacia in vitro expuestos en las Figuras 10 y 11 de la descripción. Esta mejora en la unión resulta de la humanización de BMA031 que es particularmente inesperado en vista de la humanización intento anterior establecido en el documento D1, la cual sólo produce con anticuerpos con afinidad de unión reducida.

En adición a lo anterior, los anticuerpos reivindicados son específicos contra $\alpha\beta$ TCR, tienen disminución de la inmunogenicidad dada su humanización, pueden mediar con la apoptosis específica de células T activadas, y no activar las células T tras la unión.

En conclusión, la presente invención provee un efecto inesperado sobre el arte previo y por lo tanto, tiene nivel inventivo.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones.
- Una solicitud divisional

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/lt

P3311

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

30 SET. 2015

REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA AL
EXAMEN DE FONDO – OFICIO 7423
EXPEDIENTE 14 075370

1. Un anticuerpo monoclonal humanizado específico del complejo $\alpha\beta$ TCR/CD3 humano, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste de las secuencias expuestas en las SEQ ID NO: 7, 12, 13, 15 y 16 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencia de aminoácidos seleccionados de las secuencias expuestas en la SEQ ID NO: 14.
2. El anticuerpo monoclonal humanizado de acuerdo a la reivindicación 1 donde la región variable de cadena pesada es seleccionada del grupo que consiste de las secuencias aminoacídicas expuestas en las SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 13
3. El anticuerpo monoclonal humanizado de acuerdo a la reivindicación 1, donde la región variable de cadena pesada es seleccionada del grupo que consiste de las secuencias aminoacídicas expuestas en las SEQ ID NO: 15 y SEQ ID NO: 16.
4. El anticuerpo humanizado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una modificación de Fc que reduce la unión al receptor Fc γ seleccionado del grupo que consiste de una región Fc aglicosilado y una modificación delta ab.
5. Un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de un anticuerpo monoclonal humanizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Una célula que expresa un ácido nucleico según la reivindicación 5, en donde la célula es obtenible mediante la introducción del ácido nucleico en la célula por transformación, transfección, electroporación o transducción.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-075370-00004-0000

Fecha: 2015-09-30 15:20:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-232125-00000-0000

Fecha: 2015-09-30 15:20:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

División



Fusión



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Registro de Diseño Industrial



Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural



Persona Jurídica

**GENZYME CORPORATION**

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro



Pequeña



Mediana



Otra



Documento de identificación:



C.C.



C.E.



NIT



Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	500 Kendall Street	Cambridge, Massachusetts, 02142
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante		Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co	7 550158	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente	
De:	
A:	

DIVISION

Expediente	14.075.370
No. de Divisional	UNO (1)

FUSION

Expediente	
De:	
A:	

5. Comprobante de Pago No. 15-106971 y 15-106918

Fecha Septiembre 30 de 2015

6. Anexos

- ☒ Comprobantes de pago de las tasas
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Texto de la descripción, reivindicaciones, resumen, figuras y secuencias

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Nombre y Apellidos



Firma

39.779.654 de Bogotá

C.C.

70.819 C.S.J.

T.P.

30 SET. 2015