



No. 14-099147- -00007-0000

Fecha 2015-10-08 16:38:14 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYI Ene 378 FASE NACIONAL
Act 444 RESPUESTA RQUE Folios 10

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente No. **14.099.147**
Asunto : Solicitud de patente: **"MOLÉCULAS QUE SON ANTICUERPOS CON ESPECIFICIDAD POR OX40 HUMANOS"**
Solicitante : UCB PHARMA, S.A
Fecha de solicitud : 08 de Mayo de 2014

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **5720** notificado por fijación en lista el 2 de Junio de 2015.

2. Mediante memorial del 24 de Agosto de 2014 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **5720**.

3. Mediante oficio No. **5720** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la presencia de reivindicaciones referentes a un uso o segundo uso, a la presencia de excepciones de patentabilidad, a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-17 en vista de los documentos **D1**: US20110184152 y **D2**: US20100136030.

4. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siskel - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0769 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

4.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se modificó el pliego reivindicatorio con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma. En particular, se especificó la secuencia de ADN, que la célula hospedera es aislada y puede ser eucariota o microbiana, así como el excipiente, el diluyente, el portador farmacéuticamente aceptable y los otros principios activos, con base a la información proporcionada por el capítulo descriptivo.
- Se eliminaron las reivindicaciones 12, 17 a 20. Lo anterior no puede ser considerado como un desistimiento de la materia allí revelada y mi representada se reserva el derecho de volver sobre la misma durante el trámite de la presente solicitud de patente.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la presencia de excepciones de patentabilidad, a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.2. Argumentos con respecto a un uso y a un segundo uso

De acuerdo con el Examinador, el uso de las reivindicaciones 18 a 20 no son patentables. A este respecto, se pone de presente que estas reivindicaciones fueron eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por lo tanto, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto al uso y al segundo uso se deben tener por superadas. En

consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.3. Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

***“Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

El documento D1 se describe una molécula de fusión a un anticuerpo biespecífica, que se refiere como un "Fab-dsFv", así mismo se describe albúmina de unión a regiones variables que pueden ser usadas para extender la media vida de la molécula de fusión a un anticuerpo, incluyendo un anticuerpo anti albúmina humanizado conocido como "645gH1gL1".

Por su parte, el documento D2 se refiere a un anticuerpo antagonista dirigido a anticuerpos antagonistas dirigidos contra OX40 humana y su uso en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

La presente solicitud se refiere a una proteína de fusión a un anticuerpo biespecífico mejorada que se una a OX40 y a albúmina de suero humano que es adecuada para ser utilizada en el tratamiento o profilaxis de enfermedades patológicas mediadas por OX40 o asociadas con el incremento del nivel de OX40.

Así mismo, estos anticuerpos comprenden albúmina de unión a regiones variables que son más humanas que las que se revelan en el documento D1. La albúmina de unión a regiones variables mejorada ha sido combinada en el formato Fab-dsFv con un anticuerpo anti-OX40 conocido como A26.

El ejemplo 1 de la presente invención describe la generación de una nueva mejora de un injerto de humanización del anticuerpo anti-albúmina "645" conocido como "645dsgH5gL4". El nuevo injerto difiere del anticuerpo anti-albúmina humanizado "645gH1gL1", que fueron previamente descritas por el solicitante en el documento D1, en cuatro posiciones clave en el fragmento de cadena pesada y dos posiciones clave en el fragmento de cadena ligera.

El cambio del injerto de humanización de 645 dsFv del gH1gL1 al gH5gL4 resultó sorpresivamente en un incremento en el porcentaje del monómero de la expresión A26Fab-645dsFv del 59% al 71%, es decir, un incremento del 12%, sin presentar ningún cambio en la estabilidad térmica del dsFv o en la afinidad de unión del dsFv a la albúmina de suero humano.

Así, en los argumentos arriba presentados se pueden identificar claramente un indicio de presencia de nivel inventivo de acuerdo con el numeral 2.13.5.3.1 de la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su despacho:

- Efecto técnico sorprendente, ya que la proteína fusión que es un anticuerpo biespecífico de la presente invención exhibe un incremento en el porcentaje del monómero del 12%, sin afectar la estabilidad térmica ni la afinidad de unión del dsFv a la albúmina de suero humano.

Por lo tanto, se le debe otorgar una compensación a mi representada que demuestra nuevos hechos (efectos sorprendentes e inesperados) a las enseñanzas descritas en el estado de la técnica y contribuyen con el desarrollo de la tecnología.

Además, no es sólo el nuevo anticuerpo adaptado para ser más compatible con los humanos, haciéndolo adecuado para el usarlo como anticuerpo terapéutico, si no que fue absolutamente inesperado que también produjera un mejor rendimiento del monómero, haciendo que sea mucho más manufacturable.

En consecuencia, una persona versada en la materia con base a las enseñanzas proporcionadas por los documentos D1 y D2 no hubiese encontrado ninguna enseñanza o motivación para cambiar la secuencia de amino ácidos de la región anti-albúmina Fab-dsFv, esas posiciones específicas y de la forma particular como lo hace la presente invención. Mucho menos que dichos cambios llevarían a un incremento significativo del monómero expresado, obteniendo así, anticuerpo mejorados que son más adecuados para adaptarse a los humanos y que son más manufacturables.

Así, la presente invención es inventiva toda vez que los ejemplos y la descripción tal como fue originalmente presentada muestran claramente la mejora aportada al estado del arte por las proteínas de fusión que son un anticuerpo

biespecífico acá reivindicada en términos de rendimiento del monómero. Adicionalmente, es claro al señalar que el efecto (rendimiento) de las proteínas de fusión que son un anticuerpo biespecífico acá reivindicadas no podía haber sido esperado por un técnico medio a partir de las enseñanzas de los documentos citados tal como se demostró previamente, en consonancia con los indicios de nivel inventivo que menciona tanto el Manual Andino de Patentes como el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho, la invención tiene nivel inventivo.

4.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 5720, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-17184-0841-0002-2
CPT\CPT\ID-283526\WPC17184
No. M-2015-283526\CPT

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una proteína de fusión que es un anticuerpo biespecífico, la cual se une a OX40 humano y a albúmina de suero humano, que comprende:
una cadena pesada que comprende, en secuencia desde el extremo N-terminal, un primer dominio variable de la cadena pesada (V_H1), un dominio CH1 y un segundo dominio variable de la cadena pesada (V_H2),
una cadena ligera que comprende, en secuencia desde el extremo N-terminal, un primer dominio variable de la cadena ligera (V_L1), un dominio CL y un segundo dominio variable de la cadena ligera (V_L2),
donde dichas cadenas ligera y pesada están alineadas de un modo tal que V_H1 y V_L1 forman un primer sitio de unión al antígeno y V_H2 y V_L2 forman un segundo sitio de unión al antígeno,
donde el antígeno que se une al primer sitio de unión al antígeno es OX40 humano y el antígeno que se une al segundo sitio de unión al antígeno es albúmina de suero humano,
donde el primer dominio variable de la cadena pesada (V_H1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:1 para CDR-H1, la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:2 para CDR-H2 y la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:3 para CDR-H3 y el primer dominio variable de la cadena ligera (V_L1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:4 para CDR-L1, la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:5 para CDR-L2 y la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:6 para CDR-L3,
donde el segundo dominio variable de la cadena pesada (V_H2) tiene la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:11 y el segundo dominio variable de la cadena ligera (V_L2) tiene la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO: 12 y el segundo dominio variable de la cadena pesada (V_H2) y el segundo dominio variable de la cadena ligera (V_L2) están conectados mediante un enlace disulfuro.
2. Una proteína de fusión que es un anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, la cual antagoniza la unión de OX40 a OX40L.
3. Una proteína de fusión que es un anticuerpo biespecífico de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual hay un conector peptídico entre el dominio CH1 y el segundo dominio variable de la cadena pesada (V_H2).
4. Una proteína de fusión que es un anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la cual hay un conector peptídico entre el dominio CL y el segundo dominio variable de la cadena ligera (V_L2).

5. Una proteína de fusión que es un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el primer dominio variable de la cadena pesada (V_H1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:8.
6. Una proteína de fusión que es un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el primer dominio variable de la cadena ligera (V_L1) comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:7.
7. Una proteína de fusión que es un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la cadena pesada comprende o está constituida por la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:15.
8. Una proteína de fusión que es un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la cadena ligera comprende o está constituida por la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:16.
9. Una proteína de fusión que es un anticuerpo biespecífico, la cual se une a OX40 humano y a albúmina de suero humano, que presenta una cadena pesada que comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:15 y una cadena ligera que comprende la secuencia que se proporciona en la SEQ ID NO:16.
10. Una secuencia de ADN aislada que codifica la o las cadenas pesadas y/o ligeras de una proteína de fusión que es un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la secuencia de ADN es seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO : 21 a 28.
11. Un vector de clonación o expresión que comprende una o más secuencias de ADN de acuerdo con la reivindicación 10.
12. Una célula hospedera aislada eucariota o microbiana que comprende uno o más vectores de clonación o expresión de acuerdo con la reivindicación 11.
13. Un proceso para producir la proteína de fusión que es uno anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende cultivar la célula hospedera aislada eucariota o microbiana de la reivindicación 13 y aislar la proteína de fusión que es un anticuerpo.
14. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión que es un anticuerpo biespecífico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, combinada con uno o más de los siguientes: un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo conformado por proteínas, polipéptidos, liposomas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos, partículas de virus inactivas, sales de ácidos minerales, sales de ácidos orgánicos, agua, solución

salina, glicerol, etanol, agentes humectantes, agentes emulsificantes y sustancias amortiguadoras del pH

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende adicionalmente otros principios activos, seleccionados del grupo conformado por anti-TNF, anti-IL-1 β , anti-linfocitos T, anti-IFN γ , anti-LPS, anti-CD3, anti-CD4, xantinas, corticosteroide, agonista beta-2, inhibidores del crecimiento y la proliferación celulares, inhibidor de CD28 e inhibidor de CD40.

CPT\CPT\ID-420873\WPC17184