

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante				
Nombre:	CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co		
Dirección:	CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.		
Identificación:					
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT			
Número:		66783790-			
2	Dato de la Creación				
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite	
ANTICUERPOS ANTI-CD134 (OX40) Y USOS DE LOS MISMOS	000000		14060426	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
3	Texto de la Comunicación	Se anexa memorial de respuesta a Oficio No. 14631 junto con un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.			
4	Anexos				

☒ Anexos



P-4216

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **14-060.426**
Solicitud de patente a nombre de **BIOCEROX PRODUCTS B.V.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 09 de septiembre de 2015, de la sociedad BIOCEROX PRODUCTS B.V., domiciliada en Utrecht, Holanda de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **14631** notificado por fijación en lista el 09 de diciembre de 2015, relacionado con concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el día 29 de febrero de 2016, atentamente me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 12 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1. Las reivindicaciones 1 y 2 han sido modificadas para no incluir las expresiones relacionadas con sustituciones de amino ácidos dentro de las secuencias. Igualmente estas reivindicaciones ya no incluyen la expresión “y/o”.
 - 1.2. La reivindicación 4 ha sido modificada para especificar que la molécula es un anticuerpo IgM, IgD, IgG, IgA, o IgE. Esta modificación está soportada en la descripción, página 8, líneas 1 a 3.

-
- 1.3. La reivindicación 5 ha sido restringida al anticuerpo IgG, según el nuevo alcance de la reivindicación 4.
 - 1.4. La reivindicación 8 fue modificada para recitar que el vector es un vector de expresión.
 - 1.5. El contenido de la reivindicación 10 fue incorporado en el de la reivindicación 9 y adicionalmente, ahora se especifican las posibles células hospedadoras, según el contenido de la descripción, página 22, línea 35 a página 23, línea 2.
 - 1.6. En vista de lo anterior, las anteriores reivindicaciones 11 a 13 son ahora las nuevas reivindicaciones 10 a 12. Sus dependencias respectivas también han sido reenumeradas.
 - 1.7. No se incluyen las reivindicaciones 14 y 15.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto pero más limitado y definido con mayor claridad.

Por otra parte, no se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad según lo establecido en la Resolución No. 3719 del 2016, toda vez que ya transcurrieron 18 meses desde la publicación de la solicitud.

3. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

En particular, a partir de las modificaciones introducidas y en relación con el nuevo pliego reivindicatorio, se desea manifestar lo siguiente:

- ✓ Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 ya no hacen referencia a las sustituciones en las secuencias de las CDR. Esto resuelve los puntos 1º y 2º de las objeciones del examinador en el Oficio No. 14631, considerando además que la reivindicación 2 define las regiones CDR ligera y pesada completas.
- ✓ Respecto a la reivindicación 1, se considera que la restricción a las seis CDRs resulta suficiente para definir la molécula. La solicitud demuestra que las moléculas que tienen las seis CDRs reivindicadas se unen al CD134 humano; ver por ejemplo la Figura 21 que muestra los anticuerpos murinos 20E5 uniéndose al CD134, y la Fig 22 que muestra los anticuerpos humanos quiméricos IgG4 y IgG1 (con las seis CDRs de la reivindicación) uniéndose también al CD134.
- ✓ Una persona del oficio normalmente versada en la materia sabe que la especificidad de antígeno está determinada primero normalmente por la secuencia CDR3 de la cadena pesada variable, con una menor contribución de las otras CDRs. Por tanto, dicha persona entiende que una molécula que tiene los seis CDRs según la reivindicación 1 actual se une al CD134 humano.
- ✓ Las nuevas reivindicaciones 1 y 2 no incluyen la opción “o”, de forma que el alcance de las reivindicaciones está claramente definido y la 3ª objeción formulada por el examinador en el Oficio No. 14631 se ve superada.
- ✓ En relación con la reivindicación 7, el solicitante considera que la restricción de las nuevas reivindicaciones 1 y 2 a las secuencias proteicas actuales elimina la falta de claridad sobre dicha reivindicación. Nótese que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia conoce la codificación ternaria de los ácidos nucleicos y sus mutaciones silentes, y pretender poner todas las correspondientes combinaciones posibles en forma de secuencia sería un trabajo imposible de realizar para el solicitante, además de no aportar

ninguna clarificación al objeto de la reivindicación. Se ruega por tanto al examinador que reconsidere la objeción.

- ✓ La reivindicación 8 se ha restringido al término “vector de expresión”, de conformidad con lo descrito en la descripción, por ejemplo en la página 22 líneas 12-34. El solicitante considera que el vector concreto de expresión que se utilice es irrelevante para la invención, que es operativa en cualquiera de ellos, y por tanto la restricción a uno concreto de ellos excluiría del alcance otras realizaciones igualmente válidas. Como en la objeción anterior, ejemplificar el objeto de protección de la reivindicación con todos los vectores posibles sería un trabajo irrealizable para el experto, por tanto se ruega que reconsidere la objeción.
- ✓ Como se indicó anteriormente, el contenido de la reivindicación 10 fue incorporado en el de la reivindicación 9 y adicionalmente, ahora se especifican las posibles células hospedadoras, según el contenido de la descripción, página 22, línea 35 a página 23, línea 2.
- ✓ Igualmente, las reivindicaciones 14 y 15 no han sido incluidas, siguiendo las indicaciones del examinador para acelerar la tramitación.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye 12 reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 15 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos US20110123552 (D1) y “Anti-OX40-receptor Antibody” (D3).

A este respecto, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“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”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante indicar que las reivindicaciones de la presente solicitud se refieren a anticuerpos definidos por sus seis secuencias de CDR. Las moléculas de unión que tienen las secuencias recitadas en la reivindicación 1 se unen de forma simultánea con OX40L, a CD134. Estas moléculas de unión inducen la proliferación de células T estimuladas, incluso en ausencia de OX40L. No existe información alguna en el estado de la técnica anterior que dé a conocer que las moléculas de unión que tienen las CDR recitadas en la reivindicación 1 tendrían estas propiedades.

Tal como se indicó anteriormente, el examinador considera que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo sobre D1 y D3. En particular, el examinador indica que D1 revela anticuerpos agonistas anti-CD134 que se unen a CD134 de forma simultánea con OX40L. El examinador afirma que estos anticuerpos son equivalentes a 20E5.

Sin embargo, respetuosamente nos apartamos de la opinión del examinador, toda vez que una persona del oficio normalmente versada en la materia sabe que incluso los anticuerpos que se unen a la misma proteína pueden tener propiedades muy distintas. La presente solicitud, de hecho, demuestra que anticuerpos anti-CD134 diferentes tienen propiedades diferentes, y como tal, tienen efectos técnicos asociados diferentes.

Por ejemplo, los anticuerpos 12H3 y 20E5 reconocen diferentes epítopos en CD134 como se muestra en el Ejemplo 2e (diferencias en la capacidad para bloquear la unión de L106 a CD134), el Ejemplo 8 y el Ejemplo 9. Las características de unión entre estos dos anticuerpos también se diferencian, por ejemplo, la unión máxima media a los linfocitos T estimulados con PHA fue de alrededor 0,5 ug/mL para ratón 12H3 y alrededor de 2,5 ug/mL para ratón 20E5 (Ejemplo 7b) y el anticuerpo 20E5 es capaz de inducir la proliferación de linfocitos T estimulados con PHA a

concentraciones más bajas que 12H3 (Figura 8). Además, también hay diferencias en el efecto biológico de la administración del anticuerpo, por ejemplo, el 12H3 es capaz de reducir la función supresora de las células T reguladoras humanas sobre las respuestas proliferativas de las células T efectoras, mientras que en el mismo ensayo, el 20E5 no muestra tal efecto (Figura 13).

Ambos 12H3 y 20E5 se unen simultáneamente con OX40L, a CD134 y ambos anticuerpos inducen la proliferación de las células T estimuladas. Sin embargo, estos dos anticuerpos tienen diferentes secuencias de CDR que dan como resultado, por ejemplo, una diferencia en el reconocimiento de epítipo, en las características de unión, y en el efecto sobre las células T reguladoras humanas. Mientras que ambos anticuerpos son útiles en la mejora de la respuesta inmune y permiten tratar el cáncer, una persona del oficio normalmente versada en la materia reconocería que, dependiendo de la situación particular, un anticuerpo puede ser ventajoso con respecto a otro. Del mismo modo, es evidente para dicha persona que los anticuerpos descritos en D1 y D3 también tienen propiedades diferentes respecto al 20E5.

El examinador se refiere a D3 para la descripción de los anticuerpos anti-CD134 humanos que se dirigen a los aminoácidos 145-277 del CD134 humano. D3 sin embargo, no da a conocer anticuerpos que tienen las secuencias de CDR específicas expuestas en las reivindicaciones.

El examinador parece sugerir que si una persona del oficio normalmente versada en la materia quisiera encontrar anticuerpos anti-CD134 humanos que se unen a CD134 de forma simultánea con OX40L, esa persona combinaría las enseñanzas de D1 con D3. No obstante, esto es incorrecto por varias razones:

En primer lugar, D1 no describe a cuál epítipo debe unirse un anticuerpo anti-CD134 a fin de tener un efecto co-estimulador con OX40L. En el ejemplo 1, D1 simplemente indica que se seleccionaron fragmentos scFv para la unión al dominio extracelular de CD134 humano (el dominio extracelular comprende los aminoácidos 29 a 277). D1 no proporciona orientación sobre la forma de identificar anticuerpos que tienen cualquiera de las secuencias de CDR o los anticuerpos recitados en la presente solicitud y que tienen las propiedades de unión y funcionales del 20E5.

Una persona del oficio normalmente versada en la materia sin duda no consideraría D3 en la búsqueda de anticuerpos anti-CD134 co-estimuladores. D3 describe anticuerpos CD134 para la detección de CD134 por *Western Blotting*, inmunoprecipitación, inmunofluorescencia y ELISA en fase sólida (primer párrafo bajo "Aplicaciones"). D3 no describe el efecto de la unión del anticuerpo sobre la unión a OX40 o sobre la respuesta inmune. Dado que los anticuerpos en D3 se utilizan solamente para fines de detección, su efecto sobre CD134 es irrelevante.

El examinador cita D3 aparentemente porque esta referencia describe anticuerpos generados contra los aminoácidos 145-277 de CD134, que a grandes rasgos se solapan con el epítipo de 20E5. Sin embargo, una persona del oficio normalmente versada en la materia no sabría si los anticuerpos que limitan esta región podrían actuar como anticuerpos co-estimuladores. Esta persona sólo aprendería esto después de leer la presente solicitud. De acuerdo con ello, el examinador está utilizando un análisis en retrospectiva al citar D3.

Vale mencionar que el análisis en retrospectiva no es aceptado para estudiar el nivel inventivo de una solicitud, según indica la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad en las páginas 137 y 138:

“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante”. (El subrayado es nuestro).

Finalmente, se llama la atención del examinador al hecho que las reivindicaciones no están dirigidas a un anticuerpo anti-CD134 formulado contra los aminoácidos 145-277 de CD134 (como en D3). En contraste, las reivindicaciones se refieren a una molécula de unión definida por sus seis secuencias de CDR. Esta molécula se une

simultáneamente con OX40L a CD134 e induce la proliferación de células T estimuladas. Esta molécula también se diferencia de otras moléculas anti-CD134 (como el 12H3) en un número de propiedades, incluyendo el reconocimiento de epítomos, las características de unión, y el efecto sobre las células T reguladoras humanas.

No existe información alguna en el estado de la técnica que describa la molécula de unión que se reivindica o sus posibles propiedades. En consecuencia, las reivindicaciones son tanto novedosas como inventivas sobre el estado de la técnica citado.

De esta forma, se demuestra que las nuevas reivindicaciones 1 a 12 cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 12 reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Una molécula de unión que se une a CD134 humano, caracterizada porque la molécula de unión no evita la unión del receptor CD134 humano (OX40) al ligando de OX40 (OX40L); en donde la molécula de unión comprende una región variable de cadena pesada que comprende:

(a) una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 6;

(b) una CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:7;

(c) una CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 8;

y en donde la molécula de unión comprende una región variable de cadena liviana que comprende:

(d) una CDR1 de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 9;

(e) una CDR2 de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:10;

(f) una CDR3 de cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 11.

2.- Una molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 4; y

(b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 5.

3.- Una molécula de unión según la reivindicación 1 o 2, que es un anticuerpo humano, o es un anticuerpo quimérico, humanizado o DelmmunizedTM, o un fragmento de éstos.

4.- Una molécula de unión según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la molécula de unión es un anticuerpo IgM, IgD, IgG, IgA o IgE.

5.- Una molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho

anticuerpo es un anticuerpo IgG.

6.- Una molécula de unión según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la molécula de unión es un anticuerpo monoclonal.

5

7.- Una molécula de ácido nucleico que codifica una molécula de unión según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

8.- Un vector de expresión que comprende al menos una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 7.

10

9.- Una célula hospedadora que comprende un vector según la reivindicación 8, en donde dicha célula hospedadora es una célula hospedadora de un mamífero seleccionada del grupo que consiste de células de ovario de hámster chino (CHO), células NSO, células PER-C6, células SP2, células HEK-293T, células NIH-3T3, células HeLa, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de riñón de mono verde africano (COS), células de carcinoma hepatocelular humano, células de pulmón humanas y células A549; o una célula hospedera de insecto la cual es células Sf9 o Sf21.

15

10.- Un proceso para preparar una molécula de unión según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende las etapas de (i) preparar moléculas de unión a CD134 y (ii) explorar dichas moléculas para identificar y obtener moléculas de unión que no impidan la unión de OX40L a CD134.

20

11.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dichas moléculas de unión a CD134 son identificadas luego de la exposición del CD134 a una concentración saturada de OX40L.

25

12.- Un proceso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11 caracterizado por que la molécula de unión es un anticuerpo monoclonal y comprende inmunizar un animal con CD134 humano, preparar hibridomas que secreten anticuerpos anti-CD134 e identificar hibridomas que produzcan anticuerpos anti-CD134.

30

35