

P-11533

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-087.591**
Solicitud de patente a nombre de **BERLIN-CHEMIE AG**

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 de la sociedad BERLIN-CHEMIE AG, domiciliada en Berlín, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **16665** notificado mediante comunicación electrónica el 23 de noviembre de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

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 13 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se modificó la reivindicación 1 con el fin de indicar las variantes al final de la reivindicación como “*una o dos sustituciones conservadoras de aminoácidos*”. Soporte para esta modificación se encuentra en la página 25, línea 14 de la publicación internacional WO2015052537.
- 1.2** Adicionalmente, se modifica la reivindicación 12 con el fin de especificar la célula hospedadora como aislada.

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 contiene el mismo número de cláusulas que el evaluado por el examinador y es en esencia el mismo, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

3. Claridad

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.

Como primera medida, en relación con el título de la solicitud, se indica al examinador que se realiza un cambio de este a “*ANTICUERPOS Y ANTICUERPOS CONJUGADOS CONTRA LY75*”.

En relación con la objeción del examinador a la reivindicación 1 por indicar variantes de 1 a 5 aminoácidos que podían ser sustituciones, adiciones o deleciones, se aclara al examinador que se ha modificado dicha reivindicación con el fin de indicar las variantes como “*una o dos sustituciones conservadoras de aminoácidos*”. El examinador puede notar que mediante esta modificación se ha restringido notablemente el alcance de la reivindicación.

Respecto a la reivindicación 3, es deseo del solicitante indicar que dicha reivindicación es dependiente de las reivindicaciones 1 y 2, de tal forma que dicha reivindicación ya ha sido limitada a las secuencias CDR que se especifican en las reivindicaciones 1 y 2. Por lo tanto, la reivindicación 3 corresponde a una limitación adicional en las partes no-CDR de las regiones variables de cadena pesada y ligera. La reivindicación 3 proporciona una guía de las secuencias en dichas regiones no-CDR al especificar que las regiones variables de cadena pesada y ligera (que incluye las secuencias CDR de las reivindicaciones 1 y 2) deben tener grados especificados de identidad de secuencia con las secuencias SEQ ID NOs: 1 y 2, respectivamente. Por lo anterior, es claro que la reivindicación 3 no carece de claridad.

En cuanto a las reivindicaciones 9 a 11, para las cuales el examinador ha indicado su falta de claridad ya que “*una molécula de ADN debe definirse por su secuencia completa de bases la cual debe encontrarse adjunta en un formato aparte en la descripción y debe ser referenciada en las reivindicaciones que la refieran*”, se aclara al examinador que dichas reivindicaciones están definidas en términos de las secuencias de ácido nucleico que codifican la secuencia de amino ácido de los anticuerpos. El examinador debe ser consciente de la correlación entre secuencias de nucleótido y secuencias de amino ácido, y, por lo tanto, el solicitante cree firmemente que estas reivindicaciones son suficientemente claras.

Respecto a la reivindicación 12, se llama la atención del examinador sobre la modificación realizada en dicha reivindicación, mediante la cual se ha especificado la célula hospedadora como aislada.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye 13 reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Descripción

El examinador indica en el examen técnico que “*descripción no es suficiente para soportar el objeto reivindicado, ya que las reivindicaciones refieren una generalidad de estructuras de anticuerpos o fragmentos de unión que se unen a LY75, con hasta cinco posibles mutaciones en cada uno de sus seis CDR's o con hasta un el 80% de identidad con respecto a secuencias de referencia específicas, sin embargo en los ejemplos divulgados únicamente se evidencian pruebas técnicas para los anticuerpos con las regiones variables de cadena pesada y ligera SEQ ID NO: 1 y 2, que comprenden los CDR's de cadena pesada SEQ ID NO: 5-7 y los CDR's de cadena ligera 8-10; por lo que no es posible relacionar la generalidad de estructuras reivindicadas con hasta un 80% de identidad con lo soportado en la descripción*”.

A este respecto, es deseo del solicitante aclarar al examinador que el nuevo capítulo reivindicatorio hace referencia a las secuencias CDR de un anticuerpo específico (como se define en la reivindicación 2). La reivindicación 1 también se refiere a estas mismas secuencias CDR, pero se permite la presencia de únicamente una o dos sustituciones conservadoras de aminoácidos en una o más de las secuencias de aminoácidos.

Por lo tanto, en comparación con las anteriores reivindicaciones, las variantes han sido limitadas a únicamente una o dos (a diferencia de una a cinco) sustituciones conservadoras de aminoácido (a diferencia de sustituciones, adiciones o deleciones). El alcance de la reivindicación ha sido de esta forma restringido significativamente.

Manifestamos respetuosamente que, con base en las enseñanzas de la presente solicitud, una persona del oficio normalmente versada en la técnica está en capacidad de realizar modificaciones a las secuencias CDR especificadas y probar si tales cambios afectan la unión de los anticuerpos, o porciones de unión al antígeno de los mismos, a LY75.

En este sentido, consideramos que la descripción de la solicitud cumple con los requerimientos del artículo 28 de la Decisión 486/00.

5. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1, 2 y 4 a 13 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D1 (US20090175880) y D2 (“*Interleukin-6 receptor enhances early colonization of the murine omentum by upregulation of a mannose family receptor, LY75, in ovarian tumor cells*”, Premkumar V. G., et al., Clin Exp Metastasis (2011) 28:887–897. DOI 10.1007/s10585-011-9420-x).

Como primera medida, en relación con el comentario del examinador indicando que “*las reivindicaciones 1, 2 y 4 – 13 cumplen el requisito de novedad (Art. 16) ...*”, se desea llamar la atención del examinador sobre el hecho que la reivindicación 3, como se explicó anteriormente, es dependiente de las reivindicaciones 1 y 2 y así, está limitada a las características descritas en tales reivindicaciones. Consecuentemente, considerando que las reivindicaciones 1 y 2 han sido reconocidas como novedosas, la reivindicación 3 también debe ser reconocida como tal debido a su dependencia.

En cuanto al nivel inventivo, se resalta 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 las anteriores definiciones, se desean presentar los siguientes argumentos que demuestran la patentabilidad de la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 13.

La reivindicación 1 de la presente solicitud se refiere al anticuerpo como se describe en la presente invención por sus secuencias CDR y comprendiendo opcionalmente variaciones en una o dos de las secuencias indicadas.

Al revisar las enseñanzas descritas en el documento D1 se encuentra que dicha anterioridad describe la identificación y caracterización de anticuerpos contra DEC-205 que se ha demostrado que son capaces de internalizar.

La diferencia entre la presente invención y D1 es que, como se muestra en el Ejemplo 4 y las Figuras 3a-3k de la descripción de la presente solicitud, los anticuerpos de la presente invención no solo se unen a células cancerosas que expresan LY75 e internalizan, sino que **dan como resultado un sorprendente aumento en la muerte celular** cuando se conjugan con una citotoxina en comparación con otros anticuerpos de unión/internalización de LY75. En la figura 3a, se muestran dos anticuerpos en la parte inferior derecha de la figura que tienen la mayor toxicidad cuando se conjugan con un resto citotóxico: uno de estos anticuerpos es el anticuerpo LY75_A1; el otro anticuerpo se usa como el anticuerpo de control en las Figuras 3b-3k. Como puede verse a partir de estas figuras, el anticuerpo LY75_A1 muestra **características mejoradas de muerte celular** en un rango de líneas celulares de diferentes tipos de cáncer cuando se compara con el anticuerpo de control. En algunos casos, la mejora es de varios órdenes de magnitud.

Por lo tanto, el problema que resuelve la presente invención no es simplemente proporcionar anticuerpos internalizantes alternativos contra LY75, sino proporcionar anticuerpos con propiedades mejoradas.

En la presente invención, el problema se resuelve mediante proporcionar los anticuerpos de la invención que, como se discutió y demostró en la descripción de la solicitud, tienen características de muerte celular particularmente beneficiosas cuando se conjugan con un resto citotóxico.

Respecto al documento D1, la persona del oficio normalmente versada en la técnica debe notar que DEC-205 es expresada en células epiteliales dendríticas y que los anticuerpos que se internalizan pueden elevarse contra este receptor.

No hay ninguna enseñanza o sugerencia en el documento D1 que hubiera podido motivar al experto en la técnica a producir anticuerpos mejorados contra DEC-205 que cuando se conjugan con una citotoxina dan como resultado una destrucción celular mejorada. Por lo tanto, es claro que las reivindicaciones modificadas son inventivas con respecto a las enseñanzas del documento D1.

En cuanto al documento D2, esto es una publicación científica que se refiere al papel de IL-6 en la metástasis del cáncer de ovario. También revela que LY75 está disminuida en algunos tumores malignos, como el carcinoma de mama, rectal y de colon, y regulado positivamente en células de cáncer de ovario, donde se cree que desempeña un papel en la adherencia celular. El documento D2 indica además que la adherencia mejorada se puede bloquear con anticuerpos específicos para LY75. No hay discusión dicho documento sobre la producción de conjugados de anticuerpos y drogas, o el uso de anticuerpos para matar cualquier célula tumoral.

Así, incluso si una persona del oficio versada en la técnica hubiera tenido en cuenta las enseñanzas del documento D2 en combinación con las enseñanzas del documento D1 (que no es admitido), no hay nada que hubiera motivado a tal experto a producir anticuerpos mejorados que resultan en una mayor destrucción celular cuando se conjugan con una citotoxina.

Con base en lo anterior, se manifiesta que las reivindicaciones modificadas son inventivas a la luz de los documentos citados como estado de la técnica.

Así, la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 13 es novedosa e inventiva de conformidad con los lineamientos establecidos en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00.

6. Conclusiones

Considerando todos los anteriores argumentos, es claro que la presente invención como se describe en las reivindicaciones 1 a 13 no es obvia a la luz de las enseñanzas de los documentos citados y constituyó un desarrollo significativo para el campo técnico de la invención.

Así, se demuestra que la presente invención cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo tal y como se define en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

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- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo 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. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el petitionerario y por los terceros reconocidos”*, (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.

7. Anexos

7.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 13 reivindicaciones.

7.2 Comprobante de pago para nuevo examen de patentabilidad

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se unen a LY75, comprendiendo dicho anticuerpo:

- 5 a) una región variable de cadena pesada que comprende:
- i) una primera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 5;
 - ii) una segunda vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 6; y
 - iii) una tercera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 7; y
- b) una región variable de cadena ligera que comprende:
- 10 i) una primera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 8;
- ii) una segunda vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 9; y
 - iii) una tercera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 10;

en donde una cualquiera o más de las anteriores SEQ ID NO comprenden independientemente una o dos sustituciones conservadoras de aminoácidos.

15

2. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se unen a LY75, comprendiendo dicho anticuerpo:

- a) una región variable de cadena pesada que comprende:
- i) una primera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 5;

20 ii) una segunda vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 6; y

 - iii) una tercera vhCDR que comprende la SEQ ID NO: 7; y
- b) una región variable de cadena ligera que comprende:
- i) una primera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 8;
 - ii) una segunda vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 9; y

25 iii) una tercera vlCDR que comprende la SEQ ID NO: 10.

3. El anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende una región variable de cadena pesada que tiene una identidad de al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 99 % o 100 % con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera que tiene una identidad de al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 99 % o 100 % con la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°:

30

2.

4. El anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprenden además un resto unido covalentemente.

5. El anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho resto es un fármaco.

10 6. El anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho fármaco se selecciona entre el grupo que consiste en un maitansinoide, una dolastatina, una hemiasterlina, una auristatina, un tricoteceno, una calicheamicina, CC1065 y derivados de los mismos.

15 7. El anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho fármaco es un maitansinoide seleccionado del grupo que consiste en DM4 y DM1.

20 8. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 9. Un ácido nucleico que codifica una cadena pesada del anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

30 10. Un ácido nucleico que codifica una cadena ligera del anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

11. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 9 unido operativamente a uno o más elementos reguladores y/o el ácido nucleico de la reivindicación 10 unido operativamente a uno o más elementos reguladores.

12. Una célula hospedadora aislada que comprende:

- (i) un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 9 unido operativamente a uno o más elementos reguladores y el ácido nucleico de la reivindicación 10 unido operativamente a uno o más elementos reguladores; o
- (ii) un primer vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 9 unido operativamente a uno o más elementos reguladores y un segundo vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 10 unido operativamente a uno o más elementos reguladores.

13. Un procedimiento para preparar un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende cultivar una célula hospedadora de acuerdo con la reivindicación 12 en condiciones en las que el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo se expresan y, opcionalmente, aislar el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16087591
Recibo: 18-8357
Fecha: 06/02/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 151412
CUS: 312883747

Patente PCT
ANTICUERPOS CONJUGADOS CONTRA LY75 PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400