

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-111960- -00010-0000

Fecha: 2012-10-18 16:43:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

Re: PI.-ROCHE GLYCART AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ANTI-ERBB-3/ANTI-C-MET".-Clase C07K 16/28.-Expediente número 11-111.960.-

1. Me refiero al Oficio N° **12884** expedido por ese Despacho, el cual fue notificado por fijación en lista el 25 de Julio de 2012.

2. Con el fin de responder a la oposición de concesión de la patente de invención en cuestión, la cual fue presentada por la sociedad **Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.** ante la Superintendencia de Industria y Comercio el 16 de Julio de 2012, atentamente me permito presentar ante ese Despacho una serie de modificaciones en el capítulo reivindicatorio, así como una serie de argumentos técnicos mediante los cuales se desvirtúan completamente los alegatos presentados por dicha sociedad opositora.

3. **OPOSICIÓN INTERPUESTA FRENTE A LA NOVEDAD Y EL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE INVENCION**

En el documento de oposición presentado por la sociedad Lafrancol S.A. se aduce una supuesta falta de novedad y de nivel inventivo de la materia contenida en la presente solicitud de patente.

En este sentido, el Doctor Parra Murillo argumenta lo siguiente:

"...es imprescindible señalar que las composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos biespecíficos contra ErbB-3 humana y contra c-Met humana, sus métodos para su producción, sus composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos y sus respectivos usos son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud

representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio."

Con respecto a lo anterior, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- Es claro que la oposición interpuesta por la sociedad Lafrancol S.A. no muestra ningún tipo de argumento soportado técnicamente para desvirtuar la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

En efecto, el señor Parra Murillo se limita exclusivamente a manifestar que las composiciones farmacéuticas que comprenden *anticuerpos biespecíficos contra ErbB-3 humana y contra c-Met humana* son plenamente conocidos en la industria farmacéutica y que son utilizadas a nivel nacional y en muchos otros países, simplemente destacando que en el documento WO 2008/100624 se describe un anticuerpo dirigido contra c-Met y ErbB3.

- En conexión con el punto anterior, considero de gran importancia señalar que el opositor de ninguna manera muestra en su escrito un análisis técnico que demuestre que los compuestos y composiciones químicas reveladas en la presente invención ya eran conocidas en el arte previo ó que son evidentes a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

Pese a lo anterior, atentamente me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas con respecto a la solicitud de patente en cuestión:

- La reivindicación 1 se encuentra dirigida a proteger determinados anticuerpos biespecíficos que se unen específicamente a la ErbB-3 humana y a la c-Met humana, y donde dichos anticuerpos se caracterizan adicionalmente porque presentan una internalización de la ErbB-3 no superior al 15% cuando se mide después de dos horas en un ensayo de citometría de flujo en células A431, en comparación con la internalización de la ErbB-3 en ausencia del anticuerpo.
- De conformidad con lo anterior, anexo al presente memorial me permito allegar a ese Despacho una serie de datos experimentales que demuestran que no todos los anticuerpos biespecíficos que actúan en contra de las proteínas ErbB-3- humana y c-Met humana presentan las propiedades específicas

mostradas por los anticuerpos revelados en la solicitud de patente en cuestión (Ver anexo I).

Así, por ejemplo, considero relevante destacar que los anticuerpos mostrados en la Tabla del Anexo I denominados MH_BvAb31 y MH_BvAb32 presentan claramente una fuerte internalización de 28% y 24%, respectivamente, hecho que demuestra de manera contundente que las enseñanzas del documento WO 2008/100624 no afectan de manera alguna la novedad y el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión, toda vez que dicha anterioridad únicamente divulga anticuerpos Her3 que muestran una fuerte propiedad de internalización, más de ninguna manera enseña anticuerpos que, como ocurre con aquellos revelados en la presente invención, presenten una sorprendente propiedad de internalización reducida.

Visto lo anterior, y teniendo en cuenta que no existen argumentos técnicos claros a lo largo del documento presentado por el señor Parra Murillo para desvirtuar la patentabilidad de la solicitud de patente en cuestión-, tan sólo me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos revelados en la presente invención son nuevos e inventivos porque los documentos que conforman el estado de la técnica anterior de ninguna manera enseñan o sugieren tales compuestos, así como tampoco su actividad farmacológica, tal como podrá comprobar ese Despacho por medio del examen de patentabilidad que lleve a cabo próximamente.

4. OPOSICIÓN INTERPUESTA FRENTE A LA PATENTABILIDAD DE LAS COMBINACIONES REVELADAS EN LA PRESENTE INVENCION

De otro lado, considero de gran importancia señalar que el opositor argumenta lo siguiente en relación con las composiciones reveladas en la presente solicitud:

*"Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia implícitamente, donde se involucran sutilmente agentes tales como Trastuzumab, Pertuzumab y Ertumaxomab es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dicha molécula con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Trastuzumab se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo obtuvo derechos patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, **No. WO 8906692 y US 5677171** (años 1989 y 1997) respectivamente.*

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones farmacéuticas y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre composiciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia."

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito señalar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión se encuentra claramente dirigida a proteger un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a la ErbB-3 humana y a la c-Met humana, que contiene un primer sitio de fijación sobre el antígeno que se une específicamente a la ErbB-3 humana y un segundo sitio de fijación sobre el antígeno que se une específicamente a la c-Met humana, caracterizado porque dicho anticuerpo biespecífico presenta una internalización de la ErbB-3 no superior al 15 % cuando se mide después de 2 horas en un ensayo de citometría de flujo en células A431, si se compara con la internalización de la ErbB-3 en ausencia del anticuerpo.

Ahora bien, tal como será comprobado por ese Despacho a partir del examen de patentabilidad que lleve a cabo, los anticuerpos biespecíficos reivindicados por el solicitante son nuevos e inventivos a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica anterior, razón por la cual cualquier composición que comprenda dichos compuestos también será novedosa e inventiva, sin importar que los demás elementos de tal composición sean conocidos en el arte previo.

Visto lo anterior, me permito señalar que los documentos presentados por el opositor para demostrar que en el estado de la técnica ya se conocían sustancias como *Trastuzumab*, *Pertuzumab* y *Ertumaxomab*, carecen de toda relevancia porque el solicitante de la invención en cuestión en ningún momento ha pretendido proteger tales sustancias per se.

5. OPOSICIÓN INTERPUESTA POR LA SOCIEDAD LAFRANCOL S.A. CON RESPECTO A LAS EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

Finalmente, en la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A. se argumenta lo siguiente:

"...la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones..."

En respuesta a lo anterior simplemente me permito señalar ante ese Despacho que mediante memorial de 25 de Octubre de 2011 el solicitante pagó la tasa

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

establecida por reivindicaciones adicionales únicamente para la reivindicación 11 de la invención, con lo cual es claro que las reivindicaciones 12 a 15 presentadas originalmente, -las cuales estaban dirigidas a proteger usos y métodos de tratamiento-, han sido abandonadas.

6. CONCLUSIÓN

De conformidad con lo expuesto en el presente memorial, es absolutamente claro que se han desvirtuado de manera contundente los argumentos expuestos por la sociedad Lafrancol S.A. en el documento de oposición presentado ante la Superintendencia de Industria y Comercio para solicitar la negación del beneficio de patente para la solicitud en cuestión.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del reporte experimental de las pruebas técnicas comparativas realizadas con los anticuerpos revelados en la solicitud de patente en cuestión.

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundada la oposición presentada por la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, estudiar la presente solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

Reporte experimental:Anticuerpos biespecíficos <ErbB3-cMet> de acuerdo con la presente invención, frente a anticuerpos biespecíficos <ErbB3-cMet>con más de 15% de internalización.

Experimento

Análisis de la internalización de receptor mediada por el anticuerpo en las líneas celulares cancerosas A431, A549 y DU145 (medida en un ensayo de citometría de flujo (FACS)).

Se ha demostrado que la incubación de células con anticuerpos que se unen específicamente con la Her3 o la c-Met desencadena la internalización del receptor. Con el fin de evaluar la capacidad de internalización de los anticuerpos biespecíficos, se diseña un método experimental para estudiar la internalización del receptor inducida por el anticuerpo. A tal fin se incuban a 37°C las células durante diferentes períodos de tiempo (p.ej. 0, 30, 60 y 120 minutos = 0 h, 1/2 h, 1 h y 2 h) con el correspondiente anticuerpo primario. Se interrumpen los procesos celulares con el enfriamiento rápido de las células a 4°C. Se emplea un anticuerpo secundario asociado a un fluoróforo y que se une específicamente al Fc del anticuerpo primario para detectar los anticuerpos fijados sobre la superficie de las células. La internalización del complejo anticuerpo-receptor reduce los complejos anticuerpo-receptor de la superficie celular y se traduce en una menor intensidad de fluorescencia media. La internalización se ha estudiado en tres líneas celulares diferentes (A431, A549 y DU145). La incubación con el clon 29 de la Her3 demuestra que este anticuerpo induce la internalización del receptor en A431 y en DU145, pero el efecto es menos pronunciado en la A549, que casi no tiene receptor en su superficie celular. La incubación con el 5D5 conduce a una buena

internalización del receptor en las A549 y DU145 y menos pronunciada en las A431. El Her3/c-Met_scFv_SSKH casi no produce internalización en las A549 y DU145 y una internalización solamente modesta en las A431 (11 % después de 2 h). Resumiendo, el formato de anticuerpo scFv conduce solamente a un internalización muy modesta del receptor, lo cual indica que el anticuerpo biespecífico actúa de modo diferente a los componentes monoespecíficos, lo cual sugiere que tiene lugar una fijación simultánea del anticuerpo scFv sobre ambos receptores, capturándolos sobre la superficie de la célula. Los resultados se presentan en la tabla que sigue.

Finalmente, los anticuerpos bivalentes, biespecíficos <ErbB3-cMet > denominados MH_BvAb31 y MH_BvAb32 fueron preparados análogamente a aquellos revelados en la Tabla 5 de la descripción de la solicitud de patente en cuestión, empleando un fragmento scFab cMet 5D5 (disulfuro VH/44/VL100 estabilizado) enlazado al fragmento N-terminal de un botón-CH₂-CH₃, y un fragmento Mab205.10.2 (disulfuro VH/44/VL100 estabilizado) enlazado al fragmento N-terminal de un ojal-CH₂-CH₃, usando mutaciones de acoplamiento modificadas K439E:E356K ó K370E:E35K, K439E:E356K, Y349C.

Tabla. Porcentaje (%) de internalización del receptor de ErbB3 con el anticuerpo biespecífico Her3/cMet comparado con el del anticuerpo original monoespecífico HER3 y cMet, medido por un ensayo FACS después de 2 h en células A431. La medición del % del receptor de ErbB3 en la superficie de las células en las 0 h se toma como 100 % de receptor de ErbB3 en la superficie de las células.

Anticuerpo	% de receptor de ErbB3 en la superficie de las células A431 medida después de 2 h	% de internalización del ErbB3 después de 2 h en células A431 (ATCC nº CRL-1555) (= 100- % de anticuerpo en la superficie de las células)
A) anticuerpos monoespecíficos originales <ErbB3 >		
Mab 205 <ErbB3 > (quimérico)	60	40
clon 29 de HER3 <ErbB3 >	44	54
B) anticuerpo monoespecífico original <c-Met>		
Mab 5D5	61	39
C) anticuerpos biespecíficos <ErbB3-cMet >		
MH_TvAb_18	101	-1
MH_BvAb_20	103	-3
MH_TvAb_21	99	1
MH_TvAb22	99	1
MH_TvAb23	89	11
MH_TvAb24	90	10
MH_TvAb25	89	11
MH_BvAb28	102	-2
MH_TvAb29	95	5
MH_TvAb30	95	5
Her3/Met_6C	94	6
Her3/Met_SSKH	89	11
Anticuerpos biespecíficos <ErbB3-cMet> que no caen dentro del alcance de la presente invención porque presentan un % de internalización >15%		
MH_BvAb31	72	28
MH_BvAb32	76	24