

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C

E.

S.

D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-179622- -00009-0000

Fecha: 2013-01-11 11:19:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

REF: Expediente 11-179-622

TÍTULO SOLICITADO: "ANTICUERPOS ANTI-VEGF Y SUS USOS"

PUBLICACIÓN: Gaceta 648 de 16 de julio de 2012, N° de publicación 962.

PRIORIDAD: US 61/218.005 17/06/2009

SOLICITANTE: ABBOTT BIOTHERAPEUTICS CORP.

APODERADO: GERMAN CASTILLO GRAU

TRÁMITE: SUSTENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 11 de Octubre de 2012, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comedidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición respectiva, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

La mencionada solicitud colombiana se refiere a variantes del anticuerpo anti-VEGF propias del anticuerpo **Bevacizumab**, con inmunogenicidad reducida y/o afinidad mejorada hacia VEGF, en comparación con Bevacizumab o Ranibizumab.

Se objetó que dicha solicitud carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de Novedad y Nivel Inventivo debido a que los anticuerpos reclamados ya se encuentran disponibles comercialmente y las variaciones en secuencias de los mismos se obtienen mediante técnicas rutinaria en el estado del arte para modificar afinidad entre los fragmentos de unión al antígeno Fabs, e inmunogenicidad.

Como se observó en mi memorial de oposición, los anticuerpos de la solicitud en trámite de forma general, tienen al menos una sustitución de aminoácido en al menos una CDR de la cadena pesada en comparación con Bevacizumab y Ranibizumab en la CDR-H2 que incluye la sustitución K64S; lo que significa que como característica esencial **sólo** se encuentra una única sustitución determinada y muchas otras opcionales tal como lo reclama la reivindicación 1 (adjunta en dicho memorial).

Así, se reclaman variantes de anticuerpos conocidos basándose en sustituciones, combinaciones, mutaciones, fragmentos de unión o anticuerpos que pueden obedecer a un sinnúmero de posibles compuestos o péptidos sin definición específica para la realización tanto de un buen análisis de anterioridades, como para que un técnico medio en la materia pueda llevar a cabo la invención sin lugar a otras interpretaciones.

Adicionalmente, la materia reclamada es tan amplia que abarca cualquier anticuerpo con sustituciones no evaluadas y desarrollado por cualquier método presente o futuro sin que éste se haya contemplado en los ejemplos y por lo tanto hace que lo revelado carezca de sustento.

De esta manera, las reclamaciones no guardan un único concepto inventivo ya que se enfocan en diferentes anticuerpos donde cada concepto se define a partir de una única sustitución que resuelva el problema técnico planteado. En ausencia

de un efecto técnico demostrado por la solicitud y sorprendente sobre los documentos del estado de la técnica, no existen diferencias técnicas y/o estadísticas entre las variadas combinaciones reclamadas.

Por otro lado, es sabido en anticuerpos, que en el caso en el que se reconociera una ventaja sorprendente, dicha ventaja obedecería a la encontrada para un solo anticuerpo, definido por su estructura determinada o un grupo plenamente definido y sustentado, y no en términos de combinaciones y/o permutaciones aleatorias en la secuencia. Así entonces, si se reconociera que no existe un efecto sorprendente de un compuesto exclusivo, no existe razón para pensar que los anticuerpos reclamados difieran del efecto obvio con relación a Bevacizumab o Ranibizumab, y por lo tanto, la solicitud carece de plano de novedad y nivel inventivo para su concesión.

De otro lado, para realizar el análisis de novedad y nivel inventivo se emplearon como documentos del estado de la técnica la publicación WO 03/099999 y la publicación americana US 2002/0032315.

El documento **WO 03/099999**, ha descrito diferentes anticuerpos que se unen a VEGF (página 31, líneas 25 a 35 y ejemplo 1, página 141 y ejemplo 2), su estructura y la forma como se realizan cambios en los mismos en análisis computacionales (in silico) para predecir el plegamiento y función según su estructura y cambios en la secuencia (ver página 4, líneas 28 – 36, página 5 y 9).

Se observó que en los ejemplos se divulgan mutantes desarrollados a partir de regiones CDR de anticuerpo parental anti-VEGF, definido por las secuencias SEQ ID NO 1 y 2 idénticas a las SEQ ID NO 1 y 2 de la presente solicitud. El objetivo de la realización de este proceso involucrando mutaciones, es incrementar la afinidad de los fragmentos de unión CDRs en el anticuerpo (ver página 142, línea 7 del ejemplo y página 5), lo que obedece a una técnica rutinaria en el estado del arte.

Por otro lado, la publicación americana **US2002/0032315** describe la construcción de diferentes mutantes de anticuerpos anti-VEGF (ver ejemplo 3), construidos a partir de las regiones CDR de afinidad incrementada (ver párrafos 0288, 0304 y tabla 15). La reivindicación 9 da las secuencias de las CDRs del anticuerpo anti-

VEGF las cuales son idénticas a aquellas SEQ 3-8 de la presente solicitud.

No obstante la materia técnica en este caso es igual y el requisito de novedad debe tenerse como no cumplido por la solicitud, la interpretación literal de las reivindicaciones puede llevar a concluir que los anticuerpos definidos de tal forma no se han divulgado. En ese caso, la única diferencia de la presente solicitud y los documentos citados, obedecería a la especulación de los anticuerpos definidos por 6 CDRs probables, que en conjunto, pueden tener variaciones de aminoácidos entre sí.

Con el fin de obtener anticuerpos adicionales Anti-VEGF con afinidad aumentada, una persona versada habría tenido la motivación para seguir el camino propuesto por las anterioridades, obtener y seleccionar anticuerpos con CDRs modificadas, y tal vez escoger uno o dos anticuerpos con un efecto mayor (sin que esto quiera decir, sorprendente). De hecho, los datos presentados en los ejemplos no muestran que el problema fue resuelto; dando como resultado que los posibles anticuerpos reclamados se encuentran dentro del campo de la especulación ya que solo se obtuvieron anticuerpos alternativos, sin efectos sorprendentes.

Se objetó adicionalmente, que se reclaman métodos de tratamiento (ver reivindicaciones 70 – 74), que son excluidos de patentabilidad según lo contemplado en la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACION

Adicionalmente a lo ya expuesto, la presente solicitud de patente describe mutantes de Bevacizumab o Ranibizumab contra VEGF que tienen partes de CDRs tanto de cadenas pesadas como ligeras para incrementar la afinidad y/o disminuir la inmunogenicidad. Es de notar que dicha finalidad ha sido el objeto de las modificaciones hechas en CDRs de anticuerpos en el pasado, incluyendo el mismo Bevacizumab.

Sobre la base de los documentos del estado de la técnica propuestos y ratificados en el presente escrito, el problema identificado de la solicitud obedece

exclusivamente a la provisión de anticuerpos alternativos contra VEGF mutados en regiones CDR.

Las soluciones propuestas obedecen a aquellas definidas en las tablas 6 – 11, 12-1 a 12-9 13 – 16 referentes a las reivindicaciones 1-74, las cuales obedecen no solo a uno sino a una gran cantidad de grupos inventivos que no cumplen con los requisitos siquiera definidos por el Art. 25 de la D. 486.

Además de que se encuentra establecido que las reivindicaciones no deben hacer alusión a tablas o figuras, ya que deben ser claras y concisas por si solas, el número de grupos inventivos definidos por la autoridad encargada de la opinión escrita internacional establece un mínimo de **243 grupos inventivos**.

A pesar de lo anterior y, debido a la complejidad, falta de claridad y amplitud de las reivindicaciones, existe un número no determinado de anticuerpos hipotéticos para los cuales no existen resultados soportados por la descripción (la afinidad e inmunogenicidad no ha sido siquiera evaluada). Por otro lado, un gran número de anticuerpos potenciales pueden ni siquiera estar cubiertos por las características técnicas de las reivindicaciones independientes dado el enorme número de posibles combinaciones y/o mutaciones. Por lo tanto, una lista de grupos inventivos diferentes no alcanzaría para definir todo el espectro de los posibles anticuerpos cubiertos, y que pueden ser extrapolados al obtener sustento para los mismos.

Adicional a la observación de la opinión escrita internacional, es necesario mencionar que al tener como máximo 17 sustituciones de aminoácidos aleatorias, en cualquiera de las secuencias de Bevacizumab o Ranibizumab, pero al no especificar los lugares de sustituciones de dichas secuencias, y no especificar cuáles residuos de aminoácidos deben ser sustituidos, o pueden ser sustituibles, no existe sustento para un cantidad elevada de posibilidades que se encuentra determinada, de igual forma, por la longitud del número de aminoácidos de la secuencia de Bevacizumab o Ranibizumab.

En este sentido, y además, dado que la molécula que se reclama puede tener “n” sustituciones donde n llega hasta 17, el número de sustituciones también define cada grupo inventivo, por lo tanto, si es 1 sustitución, esto obedece a 1 grupo

inventivo dentro del cual hay otros 22 grupos dado que hay 22 aminoácidos posibles para dicha sustitución. Ya que no se define el lugar de la sustitución, es necesario multiplicar 22 por la longitud de la secuencia de Bevacizumab (856 aminoácidos aproximadamente¹) para obtener la cantidad de grupos inventivos para la primera (de las 17) sustituciones; posteriormente se debe hacer esto para dos sustituciones, donde el número se duplica y se le suma al anterior resultado, teniendo en cuenta que las combinaciones de las mismas también pueden ser posibles y así hasta 17. En palabras de la opinión escrita internacional, el resultado es "enorme".

Adicionalmente de dicha opinión, en el presente memorial deseo argumentar que no hay claridad sobre el establecimiento de que el número de 1 a 17 sustituciones sea el que logre efectivamente un efecto técnico deseado, máxime cuando no se indica la posición, el residuo de aminoácido o las combinaciones posibles. Así entonces, además de que no hay definición, tampoco existe claridad ni sustento en la descripción que permita determinar que al realizar de 1 a 17 sustituciones se puede llegar al efecto técnico deseado.

Por último, un efecto técnico de mayor afinidad, menor inmunogenicidad, entre otras, es evidente para el diseño de cualquier anticuerpo con molécula de unión conocida, como en este caso lo es el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial); cualquier técnico medio en la materia determinaría el diseño de CDRs diferentes bajo combinaciones in silico de posibles sustituciones de aminoácidos en las secuencias de anticuerpos conocidos como Bevacizumab o Ranibizumab para lograr un aumento en las propiedades ya conocidas.

De igual forma que la determinación de un pH óptimo o una temperatura óptima, el diseño de CDRs de anticuerpos es una técnica rutinaria dependiendo la molécula Diana terapéutica, que aunque no sea tarea sencilla, las técnicas son rutinarias y no implican un salto cuantitativo o cualitativo en la técnica.

En conclusión, ya que ninguna de las características técnicas mencionadas en las reivindicaciones se encuentran definidas claramente o de forma concisa, y que en vista de los documentos del estado de la técnica que ya definían anticuerpos mutados en sus CDRs en una o varias posiciones y con el efecto técnico deseado

¹ <http://www.drugbank.ca/drugs/BTD00087>

y las bases para optimizarlos, no existe novedad, nivel inventivo, ni mucho menos un concepto único inventivo en la pluralidad de objetos reclamados que pueden ser formulados de acuerdo a la gran cantidad de diferencias técnicas mencionadas.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.