

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-019956- -00006-0000

Fecha: 2013-11-13 16:36:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **12.019.956**
Asunto : Solicitud de patente para: "**ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD PARA LA ANGIOPOYETINA-2 HUMANA**"
Solicitante : **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**
Fecha de solicitud : 06 de Febrero de 2012

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. **15168** notificado por fijación en lista el 20 de agosto de 2013.

2. Mediante oficio No. **15168** 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 claridad del pliego reivindicatorio, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 7, 12, 14 y 15 en vista del documento D1: US2006018909, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 8 a 11, 13, 16 y 17 en vista del documento D2: US20060246071.

3. **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 Siski - 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 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 **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 7 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido modificada incorporando los seis CDRs recitados en la reivindicación 9 original. Adicionalmente, fue eliminado el término “humano” que se encuentra soportado por la presente descripción, la cual recita que “la presente invención proporciona anticuerpos los cuales se unen específicamente a Ang-2, pero no se une sustancialmente a Ang-1”.
- La reivindicación 10 original, ahora corresponde a la reivindicación 2 del nuevo pliego reivindicatorio.
- Las reivindicaciones 3, 5 a 9, 11, 13, 16 y 17 han sido eliminadas.
- Con respecto a la objeción elevada hacia las reivindicaciones 12 a 14 (nuevas 5 a 7), cordialmente manifestamos nuestro desacuerdo, debido a que según el Instructivo para Exámenes de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, página 40 recita: *“Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales.”* En consecuencia, debido a que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es el compuesto activo de la composición reivindicada, no es necesario definir otras características estructurales correspondientes a otros ingredientes y proporciones.
- Con respecto a las objeciones hacia los resultados a alcanzar, es importante resaltar que como se mencionó anteriormente, la reivindicación 1 ha sido modificada para recitar los seis CDRs. Las características de unión de los anticuerpos reivindicados con respecto a hAng-2 y hAng-1 son

recitados en la reivindicación para identificar explícitamente una característica distintiva de la presente invención reivindicada como se discute más adelante con respecto con el nivel inventivo de los anticuerpos reivindicados.

- Con respecto a las objeciones realizadas a las reivindicaciones 1 a 7, 10, 16 y 17 por no definir adecuadamente la estructura del anticuerpo, amablemente señalamos, a pesar de que la reivindicación 1 fue modificada como se indicó anteriormente, lo siguiente:

Aunque las regiones de marco (FR) pueden jugar un papel importante en la estructura del anticuerpo y en las propiedades de unión del anticuerpo, es bien conocido y establecido en el campo de la tecnología de anticuerpos recombinantes que las principales características de unión son determinadas por los CDRs. Con conocimiento de una serie particular de 6 secuencias de CDR, una persona del oficio normalmente versada en la materia puede seleccionar fácilmente regiones de marco apropiados para construir un anticuerpo completamente funcional con sustancialmente las mismas propiedades de unión como los anticuerpos parentales de los cuales los CDRs fueron identificados inicialmente. De hecho, la idea de hacer nuevos anticuerpos que tienen características de unión al antígeno de un anticuerpo de referencia mediante la transferencia de CDRs a partir del anticuerpo de referencia a otra molécula es la base completa para la técnica altamente desarrollada de la humanización de anticuerpos, como se evidencia por Winter y Harris, (1993) *Immunology Today*, Vol. 14: 243-246 (copia adjunta a este documento), la cual proporciona una visión detallada de la tecnología de humanización de anticuerpos. La tecnología de humanización de anticuerpos ha sido practicada y perfeccionada en las últimas décadas y tiene una amplia aplicabilidad. La humanización de anticuerpos es un ejemplo de cómo una persona versada en la materia puede fácilmente hacer un anticuerpo funcional usando secuencias de CDR de un anticuerpo de referencia sin tener que replicar las regiones variables completas. La humanización de anticuerpos es además discutida en Bending, (1995) *Methods in Enzymology* Vol. 8: 83-93 (copia adjunta a este documento), el cual enseña un proceso paso a paso para producir o hacer anticuerpos humanizados usando CDRs a partir de un anticuerpo de

roedor (páginas 86-87 de Bending). Adicionalmente, Bending reporta que la humanización sigue patrones predecibles:

“Al estudiar el modelo de las regiones variables del roedor, es posible predecir si los aminoácidos en posiciones particulares pueden influenciar la unión al antígeno... En la mayoría de los casos, unos pocos aminoácidos en las FRs humanas son identificadas que deben ser cambiadas a partir de los aminoácidos presentes en esa posición en la región variable humana para el aminoácido presente en la región variable de roedor.” (Bending, pág 86, col derecha abajo).

Así, Bending enfatiza la naturaleza predecible de hacer nuevos anticuerpos usando los CDRs de un anticuerpo de referencia. Del mismo modo, Winter y Harris explican cómo el modelado por computador (usando la tecnología de computadores a partir de 1988) fue capaz de facilitar la construcción de nuevos anticuerpos con igual o incluso la unión al antígeno mejorada usando solo los CDRs a partir de un anticuerpo donante (Winter y Harris, página 243, col derecha abajo, que discute la humanización de los anticuerpos de rata CAMPATH-1).

El estado del arte indica que una persona versada en la materia no habría tenido que replicar las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera en su totalidad con el fin de producir nuevos anticuerpos con características de unión equivalentes a las del anticuerpo de referencia. Por lo tanto, una persona versada en el oficio podría contemplar fácilmente el alcance completo de la presente invención reivindicada en vista de la recitación de las secuencias de CDR en la reivindicación 1 independiente.

- En efecto, vale la pena resaltar que dicha forma de caracterizar un anticuerpo es permitida de acuerdo con los lineamientos expuestos en el “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho, tal como se muestra a continuación: *“La estructura del anticuerpo debe indicar la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada ó las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera”*.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto 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.

3.2 Argumentos a favor de la falta de Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.”

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad, con base en la siguiente información:

A este respecto, señalamos que el arte previo citado por el Examinador no enseña o divulga los CDRs reivindicados. Por lo tanto, la presente invención reivindicada es nueva en vista el estado de la técnica por al menos esta razón.

En consecuencia, es claro que dicha anterioridad no afecta la novedad del capítulo reivindicatorio toda vez que no anticipa como un todo las características técnicas esenciales de la presente invención. De esta forma, se ven superadas las objeciones con respecto a novedad para la presente invención.

3.3 **Argumentos a favor de 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 manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

En primer lugar, amablemente indicamos que las referencias citadas no habrían guiado a la persona del oficio normalmente versada en la materia a seleccionar anticuerpos que se unen a Ang-2 mientras que no se unen a Ang-1, tal como se reivindica en la presente solicitud.

En este sentido la presente invención se encuentra dirigida a anticuerpos y fragmentos de los mismos con CDRs definidos específicamente (y regiones variables; reivindicación 2) que se unen a hAng-2, pero no se unen hAng-1.

Con respecto a D1

El documento D1 divulga anticuerpos que se unen a angiopoyetina-2 (Ang-2). D1 no enseña o sugiere ninguna ventaja de unión a Ang-2 mientras que no se une a Ang-1. En contraste, D1 enseña la producción de anticuerpos que se unen tanto a Ang-2 como a Ang-1, y evalúa la eficacia terapéutica de tales anticuerpos en modelos de xenoinjertos tumorales. En particular, el Ejemplo 4, el cual discute la producción de anticuerpos Ang-2 completamente humanos, señala que 18 clones únicos fueron identificados, que aproximadamente 10% también se enlaza a Ang-1 humana, y que estos clones fueron convertidos en anticuerpos IgG1 (final del párrafo 0308). Entre los anticuerpos probados para eficacia en un modelo de xenoinjerto tumoral en ratón era el clon 544 (párrafo 0335), el cual se une tanto a Ang-2 como Ang-1 (Tabla 8, página 45).

Con respecto a D2

El documento D2 discute sobre anticuerpos que se unen a Ang-2 y anticuerpos que se unen a Ang-2 y Ang-1 (párrafos 0013 y 0014). El documento D2 no enseña o sugiere ninguna ventaja de unión a Ang-2 mientras no se une a Ang-1. Más bien, los ejemplos de D2 detallan experimentos designados a identificar anticuerpos que se unen tanto a Ang-2 como a Ang-1. Por ejemplo, el Ejemplo 8 discute una determinación de la

afinidad del anticuerpo anti-Ang-1. Aunque el experimento identifica algunos anticuerpos anti-Ang-2 que no se unen a Ang-1 (párrafo 0225), el anticuerpo (mAb 3.19.3) que se selecciona para análisis adicional en los Ejemplos 9-13 es presuntamente elegido basado en su capacidad de unión tanto a Ang-2 como a Ang-1 (párrafo 0226).

El arte previo no reconoce la solución reivindicada al problema de proporcionar anticuerpos anti-Ang-2 alternativos

Con respecto al análisis del nivel inventivo de la presente invención, utilizando la aproximación problema-solución, atentamente señalamos que el arte previo citado no reconoce la solución reivindicada a la provisión de anticuerpos anti-Ang-2 alternativos, es decir, proporcionar anticuerpos anti-Ang-2 que no se unen a Ang-1.

Tal como se discute en la descripción, los anticuerpos que se unen a Ang-2 pero no se unen a Ang-1 son terapéuticamente preferidos. Por ejemplo, el párrafo 0004 indica que los presentes inventores han reconocido una necesidad de inhibidores de Ang-2 que no se unen o antagonizan Ang-1. Esta preferencia está basada en un reconocimiento de que la preservación de la actividad de Ang-1 puede ser benéfica en ciertas aplicaciones terapéuticas en las cuales la inhibición de angiogénesis mediada por Ang-2 es deseada. En consecuencia, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen específicamente a Ang-2 pero no se unen a Ang-1.

En contraste a la presente invención reivindicada, el arte citado no enseña o sugiere ninguna ventaja de unión a Ang-2 mientras no se une a Ang-1. Más bien, tanto D1 como D2 enseñan la producción de anticuerpos que se unen tanto a Ang-2 como Ang-1. Aunque las referencias citadas reportadas identifican anticuerpos que se unen a Ang-2 sin unirse a Ang-1, los experimentos expuestos en D1 y D2 se concentran en e incluyen anticuerpos que se unen tanto a Ang-2 como Ang-1. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia buscaría identificar anticuerpos anti-Ang-2 alternativos con referencia a D1 y/o D2 no habría tenido ninguna motivación para seleccionar anticuerpos que se unen a Ang-2 y no se unen a Ang-1, tal como se reivindica en la presente invención. Más bien, la totalidad de las divulgaciones de D1 y D2, y la concentración en los anticuerpos que se unen tanto a Ang-2 como Ang-1, habrían

conducido a una persona versada en la materia a seleccionar anticuerpos con características de unión tanto anti-Ang-2 como anti-Ang-1.

En vista de la ausencia de cualquier reconocimiento en la técnica citada de la conveniencia de seleccionar anticuerpos anti-Ang-2 que no se unen a Ang-1, la persona versada en la materia no habría sido guiada a la presente invención reivindicada. Por otra parte, la solicitante ha demostrado que un anticuerpo con los CDRs de unión reivindicados con alta afinidad a Ang-2 pero que no se une a Ang-1 (párrafo 0118), y que este anticuerpo (H1H685P) muestra actividad antitumoral marcada en contra células tumorales colo-rectales y de próstata humana en modelos de xenoinjertos tumorales (Ejemplos 9-11), y la inhibición de angiogénesis ocular *in vivo* (Ejemplo 13). Por lo tanto, aunque los anticuerpos con los CDRs reivindicados se unen a y bloquean solamente uno de los dos factores angiogenicos principales (i.e. Ang-2 pero no Ang-1), dichos anticuerpos siguen exhibiendo efectos terapéuticos potentes sin presentar el riesgo adverso de efectos secundarios asociados con la inhibición de la actividad de Ang-1.

Así entonces, es claro que la materia de invención revelada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 citados toda vez que dichos documentos no enseñan ni sugiere como un todo las características técnicas esenciales del anticuerpo de la presente invención y una persona versada en la materia no se vería motivada a solucionar el problema técnico acá planteado y/o a predecir el efecto mejorado obtenido con la preservación de la actividad de Ang-1 puede ser benéfica en ciertas aplicaciones terapéuticas en las cuales la inhibición de angiogénesis mediada por Ang-2 es deseada.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.3 Conclusión

Por todo lo anterior, los documentos D1 y D2 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.

4. 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. 15168, 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.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones

Señor Director,


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

COLO-16813-0841-009-2
SGD\SGD\ID-255064\WPC16813
No. M-2013-255064\SGD

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo de unión al antígeno, que se une específicamente a la angiopoyetina-2 humana (hAng-2) y no exhibe ninguna unión a hAng-1 cuando se mide en un ensayo de resonancia de plasmón superficial, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo de unión al antígeno comprende: una región variable de cadena pesada que comprende una cadena pesada CDR-1 (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:4, una HCDR-2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6, una HCDR-3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8; y una región variable de cadena liviana que comprende una cadena ligera CDR-1 (LCDR-1) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12, una LCDR-2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:14, y una LCDR-3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:16.

2. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18 y la región variable de cadena liviana comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20.

3. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1 ó 2, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno se une a un epítipo de hAng-2 (SEQ ID NO:518) que comprende al menos un aminoácido seleccionado de F-469, Y-475, y S-480.

4. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno se une a hAng-2 con una K_D inferior a aproximadamente 80 pM, inferior a aproximadamente 40 pM, inferior a aproximadamente 20 pM, o inferior a aproximadamente 10 pM, cuando se mide en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.

5. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende además un antagonista de VEGF.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el antagonista de VEGF se selecciona de un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor de quinasa de moléculas pequeñas del receptor VEGF y una proteína de fusión inhibidora de VEGF.