

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-151313- -00009-0000

Fecha: 2013-10-21 16:34:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11 12

Carlos R. Olarte
Juan G. Mourc

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce

Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura Escobar

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 12-151.313

Solicitud de Patente de Invención titulada: "POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN A A-BETA BIPARATÓPICOS"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2012/000092

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No. 07450,
POR FIJACIÓN EN LISTA No. 017, DE FECHA 30 DE ABRIL DE 2013

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la solicitante, me permito manifestar lo siguiente dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor Tito Noé Parra Murillo, actuando como apoderado de la sociedad I.AFRANCOL S.A.S.

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 05 de febrero de 2013, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 8, 10, 13, 14 y 20, 21 y 23 a 26;
- se introduce la nueva Reivindicación 1 la cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 8;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 4 y 6 a 11, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 9, 11, 12, 15-19 y 22 respectivamente;

- se adiciona la nueva Reivindicación 5, la cual reclama un polipéptido PEGilado que comprende las secuencias específicas ABII322, ABII323, ABII314 y ABII315, sustentada en las páginas 50 a 52 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- i) El Opositor afirma que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a polipéptidos de unión a A-beta biparatópicos, que comprenden al menos dos dominios variables de inmunoglobulina y se unen a diferentes epítopes de A-beta, los cuales pueden ser utilizados en enfermedades como Alzheimer son ampliamente conocidos en la industria farmacéutica. Adicionalmente, el Opositor señala que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas, como las propuestas en la presente invención, no presentan novedad ni nivel inventivo, ya que no se puede conceder un beneficio de patente sobre combinaciones o composiciones que contengan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. Además, el Opositor señala que los métodos de tratamiento se encuentran excluidos del beneficio de patente

En adición a lo anterior, el Opositor argumenta con base en la Guía para el Examen de Patentes Farmacéuticas¹, un nuevo efecto sinérgico no se considera inventivo, ya que puede ser obvio para una persona versada en la materia y adicionalmente, se puede considerar como un descubrimiento.

ii) Finalmente, el Opositor cita las patentes WO2009/149185 (D1) y WO2006/040153 (D2), las cuales afectan la novedad de la presente invención.

Respecto a D1, el Opositor señala que dicho documento describe una cadena de péptidos que comprende un primer dominio variable de cadena pesada VD1 y un segundo dominio variable de cadena pesada VD2 unido covalentemente a un enlazante X1, donde el péptido tiene dos sitios de unión al antígeno para, por ejemplo, A-beta. En D1, VD1 es un dominio variable de cadena pesada obtenido en un primer anticuerpo parental, y VD2 es un dominio variable de cadena pesada obtenido de un segundo anticuerpo parental, un ejemplo particular describe que los

¹ CORREA, Carlos. Guía para el examen de patentes farmacéuticas: Desarrollando una perspectiva de salud pública, Página 8. Sección 2.2.

anticuerpos parentales se unen a dos diferentes epítopes en el mismo antígeno, por lo que la presente invención carece de novedad.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente sobre la nueva Reivindicación 1, la cual reclama un polipéptido que comprende un primer dominio variable individual de inmunoglobulina y un segundo dominio variable individual de inmunoglobulina, en donde la secuencia CDR de dicho primer dominio variable de inmunoglobulina (secuencias de CDR (1)) y las secuencias CDR de dicho segundo dominio variable individual de inmunoglobulina (secuencias de CDR(2)) se definen como:

CDR(1)1: SEQ ID NO: 14;

CDR(1)2: SEQ ID NO: 15;

CDR(1)3: SEQ ID NO: 16;

CDR(2)1: SEQ ID NO: 17;

CDR(2)2: SEQ ID NO: 18;

CDR(2)3: SEQ ID NO: 19;

o

CDR(1)1: SEQ ID NO: 17;

CDR(1)2: SEQ ID NO: 18;

CDR(1)3: SEQ ID NO: 19;

CDR(2)1: SEQ ID NO: 14;

CDR(2)2: SEQ ID NO: 15;

CDR(2)3: SEQ ID NO: 16.

A la luz de lo anterior, vale la pena resaltar que las variaciones sólo se encuentran sobre las regiones no-CDR, y en el caso de las moléculas de inmunoglobulina, la especificidad de unión, afinidad, etc. Por lo tanto, el efecto de la presente invención está determinado por las regiones CDR, y no por las regiones enlazadoras restantes, como es bien sabido por cualquier persona medianamente versada en la técnica.

ii) De otra parte, es importante señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama materia completamente patentable, ya que no contiene reivindicaciones de uso ni de método de tratamiento. De hecho, vale la pena mencionar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 5 de febrero de 2013, el cual no fue considerado por el Opositor, tampoco reclamaba materia no patentable, ya que las

Reivindicaciones originales 15, 21, 22, 23, 24 y 28, que reclamaban usos y métodos de tratamiento habían sido eliminadas.

iii) En cuanto a las combinaciones y composiciones farmacéuticas aquí reclamadas (nuevas Reivindicaciones 9 y 11), me permito señalar que la patentabilidad de dichas combinaciones y composiciones recae precisamente en la novedad y nivel inventivo de los polipéptidos de la nueva Reivindicación 1. Es decir, en tanto que los polipéptidos de la presente invención sean novedosos e inventivos, es derecho del solicitante reclamar protección en las reivindicaciones sobre cualquier composición que los contenga, sin limitación alguna.

En este punto vale la pena recordar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que los polipéptidos pueden o no estar incluidos en combinaciones y composiciones, por tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada, entendiéndose qué modalidades se reclaman.

De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades (variadas composiciones), es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente en que el alcance de las composiciones farmacéuticas reclamadas son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, ya que su única característica esencial es contener los polipéptidos de la presente invención.

iv) En cuanto al arte previo citado por el Opositor, me permito mencionar que D1 divulga proteínas de unión cuya cadena de polipéptidos, tanto pesada como ligera, corresponde a la estructura $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada, X1 es un resto enlazante, X2 es una región Fc y n es 1 o 0, y donde dicha proteína de unión es capaz de unirse a A-beta.

A su vez, D2 divulga polipéptidos anti A-beta, que comprenden un nanocuerpo o un fragmento funcional del mismo, dirigido en contra de A-beta, para el tratamiento de enfermedades y desordenes mediados por A-beta. Además, D2 reclama polipéptidos que tienen secuencias

específicas y particulares de CDR1, CDR2 y CDR3.

Teniendo en cuenta lo anterior, ni D1 ni D2 divulgan explícitamente péptidos de unión a A-beta con las **secuencias específicas** que reclama la presente invención para cada uno de los CDRs de la nueva Reivindicación 1. En este sentido, no resulta suficiente establecer que existe un estado del arte que describe generalidades respecto a los péptidos utilizados como anti A-beta para desvirtuar la novedad de la presente invención.

Por lo anterior, es importante resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención². Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención³. Así las cosas, no es posible fundamentar una objeción de novedad con base en D1 o D2, pues éstos divulgan péptidos absolutamente diferentes a los que reclama la presente invención.

v) En cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito llamar la atención sobre el Capítulo Descriptivo, el cual señala como estrategias alternativas la administración de anticuerpos para el tratamiento de las enfermedades que se encuentran mediadas por A-beta. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales usados en las inmunizaciones pasivas anti-A-beta son responsables de edema vasogénico o de microhemorragias observadas tanto en modelos humanos como en modelos animales que está asociado con la fijación como objetivo de depósitos de A-beta vasculares cerebrales que conducen a dichas microhemorragias. Incluso agentes como solanzumab (m266) y bapineuzumab (3D6) han fallado en ensayos clínicos en ratones por razones imprevistas, por lo que se demuestra la dificultad que existe para el desarrollo de anticuerpos seguros y eficaces.

Por tal razón, en este punto quiero llamar la atención sobre el Ejemplo 11, el cual muestra la evaluación de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los péptidos de la presente invención, tal y como se muestra en la Tabla XVIII, en donde se observa que en comparación con las moléculas de IgG conocidas en el estado de la técnica, las construcciones de VIII biparatópicas de la presente invención tienen el potencial de mostrar niveles máximos

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

6

hasta 50% mayores para A-beta en plasma total (4 h) y valores de AUD aumentados >2, que indican superioridad de las construcciones de VHH con respecto a las IgG en la captura de A-beta.

De hecho, teniendo en cuenta los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP) que establecen que las invenciones en el campo de la química poseen nivel inventivo cuando presentan una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o cuando presenten un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴, es claro que en el presente caso, no solo las características estructurales de los péptidos reclamados es inesperada, sino también el efecto técnico logrado por los mismos en comparación con D1 y D2, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

Para terminar, me permito señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues los polipéptidos de la invención de hecho existen. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a los polipéptidos de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo.

En conclusión, ninguno de los documentos D1 o D2 enseñan o sugieren péptidos anti-A-beta que tengan las características estructurales únicas de los péptidos de la presente invención, y mucho menos las secuencias aquí reclamadas, y que además demuestren superioridad en comparación con los anticuerpos descritos en el arte previo, como lo muestra los péptidos de la presente invención, por lo tanto ésta resulta inventiva frente a D1 y D2.

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

3. Finalmente, me permito señalar que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US8,337,845).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

4. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por la Opositora han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un polipéptido que comprende un primer dominio variable individual de inmunoglobulina y un segundo dominio variable individual de inmunoglobulina, en donde la secuencia CDR de dicho primer dominio variable de inmunoglobulina (secuencias de CDR (1)) y las secuencias CDR de dicho segundo dominio variable individual de inmunoglobulina (secuencias de CDR(2)) se definen como:

CDR(1)1: SEQ ID NO: 14;

CDR(1)2: SEQ ID NO: 15;

CDR(1)3: SEQ ID NO: 16;

CDR(2)1: SEQ ID NO: 17;

CDR(2)2: SEQ ID NO: 18;

CDR(2)3: SEQ ID NO: 19;

o

CDR(1)1: SEQ ID NO: 17;

CDR(1)2: SEQ ID NO: 18;

CDR(1)3: SEQ ID NO: 19;

CDR(2)1: SEQ ID NO: 14;

CDR(2)2: SEQ ID NO: 15;

CDR(2)3: SEQ ID NO: 16.

2. Un polipéptido que comprende un primer dominio variable individual de inmunoglobulina y un segundo dominio variable individual de inmunoglobulina, donde dicho primer dominio variable individual de inmunoglobulina es el dominio VHH ABII035 (SEQ ID N°: 44) y dicho segundo dominio variable individual de inmunoglobulina es el dominio VHH ABII059 (SEQ ID N°: 45), o donde dicho primer dominio variable individual de inmunoglobulina es el dominio VHH ABII059 (SEQ ID N°: 45) y dicho segundo dominio variable individual de inmunoglobulina es el dominio VHH ABII035 (SEQ ID N°: 44).

3. El polipéptido de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, donde el polipéptido incluye además un grupo que prolonga la semivida, dicho grupo que prolonga la semivida selecciona preferiblemente del grupo que consiste en un grupo de unión a albúmina, tal como un dominio de inmunoglobulina anti-albúmina, un grupo de unión a transferrina, tal como un dominio de inmunoglobulina anti-transferrina, una molécula de

polietilenglicol, una molécula de polietilenglicol recombinante, albúmina de suero humano, un fragmento de albúmina de suero humano y un péptido de unión a albúmina..

4. Un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en polipéptidos que tienen cualquiera de las SEQ ID NOs: 26 a 32, 34 a 43, 142, 143 y 145 a 152.
5. Un polipéptido PEGilados que comprende una secuencia seleccionada del grupo de secuencias que consiste en SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 142, y SEQ ID NO: 143, en donde un residuo de Cisteína lleva el grupo de PEG y en donde la posición de dicho residuo de cisteína que lleva el residuo de PEG (indicado con C*) es como se indica a continuación.

CLON	SECUENCIA	DESCRIPCIÓN	SEQ ID NO:
ABII322	VQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASG RTFN NYNMGWFRQAPGKGREFVAA VSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN SK NTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAAY RGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSSG GGSGGGGSGGGGC*GGGGSGGGGS GGGEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSC VHSGPTFRTDTMGWFRQAPGKGREF VAAVTWNSGRINYADSVKGRFTISR DNSKNTAYLQMNSLRPEDTAVYYC AAHRFVVGGNRVEDWRYWGQGLT TVTVSS	ABII059 enlazador 27GSC con C en la posición 14- ABII035	40
ABII323	VQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASG RTFN NYNMGWFRQAPGKGREFVAA VSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN S KNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAA YRGTAINVRRSYSSWGQGLTVTVSS GGGGSGGGGSGGGGC*GGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLES GGGLV QPGGSLRLSCVHSGPTFRTDTMGWF	ABII059 enlazador 35GSC con C en la posición 15- ABII035	41

10

	RQAPGKGREFVAAVTWNSGRINYA DSVKGRFTISRDN SKNTAYLQMNSL RPEDTAVYYCAAHRFVVGGNRVED WRYWGQGTILVTVSS		
ABII314	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS GRTFNNYNMGWFRQAPGKGREFVA AVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN S KNTVYILQMNSLRPEDTAVYYCAAA YRGTAINVRRSYSSWGQGTILVTVSS GGGGC*GGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEVQLLES GGGLVQ PGGSLRLSCVIISGPTFRITDTMGWFR QAPGKGRIFVAAVTWNSGRINYADS VKGRFTISRDN SKNTAYLQMNSLRP EDTAVYYCAAHRFVVGGNRVEDWR YWGQGTILVTVSS	ABII059- enlazador 35GS con C en la posición 5- ABII035	142
ABII315	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS GRTFNNYNMGWFRQAPGKGREFVA AVSRSGVSTYYADSVKGRFTISRDN S KNTVYILQMNSLRPEDTAVYYCAAA YRGTAINVRRSYSSWGQGTILVTVSS GGGGC*GGGSEVQLLES GGGLVQPG GSLRLSCVIISGPTFRITDTMGWFRQA PGKGRIFVAAVTWNSGRINYADSVK GRFTISRDN SKNTAYLQMNSLRPEDT AVYYCAAHRFVVGGNRVEDWRYW GQGTILVTVSS	ABII059- enlazador 9GS con C en la posición 5- ABII035	143

6. Una molécula de ácido nucleico, preferiblemente en forma aislada, que comprende una región que codifica un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5.
7. Un vector de expresión que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 6.

8. Una célula hospedera que lleva un vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 7, donde dicha célula hospedera es capaz de expresar un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, y donde dicha célula hospedera es una célula procariota o eucariota.

9. Una composición farmacéutica que comprende (i) como ingrediente activo, uno o más polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente (iii) un diluyente, excipiente, adyuvante y/o estabilizante.

10. Un método para producir un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que comprende las etapas de:

cultivar una célula hospedadora de acuerdo con la Reivindicación 8 en condiciones que permiten la expresión de un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5;

recuperar dicho polipéptido; y

purificar dicho polipéptido.

11. Una composición farmacéutica que comprende (i) uno o más polipéptidos de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, y (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ELND-005, Caprospinol, NRM-8499, PBT-2, Posiphen, EHT-0202, CTS-21166, Semagacest, BMS-708163, BMS-299897, BMS-433796, ELND-006, ELN-475516, ELN-318463, ELN-475513, Begacestat, E-2012, CHIF-5074, Dimebolin y PF-4494700, y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente (iv) un diluyente, excipiente, adyuvante y/o estabilizante.

27
12

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 8, 10, 13, 14 y 20, 21 y 23 a 26;
- se introduce la nueva Reivindicación 1 la cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 8;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 4 y 6 a 11; corresponden a las antiguas Reivindicaciones 9, 11, 12, 15-19 y 22 respectivamente;
- se adiciona la nueva Reivindicación 5, la cual reclama un polipéptido PEGilado que comprende las secuencias específicas ABII322, ABII323, ABII314 y ABII315, sustentada en las páginas 50 a 52 del Capítulo Descriptivo.