

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-004943-00014-0000

Fecha: 2014-05-13 16:16:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 7

Carlos R. Olarte
an G. Moure

cander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan P. Acosta
Andrés Rincón
Iónica Guevara
Andrés Alvarado
ría C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 13-004.943

Solicitud de Patente de Invención titulada: "CONJUGADOS DE ANTICUERPOS MULTIFUNCIONALES"

Solicitante: COVX TECHNOLOGIES IRELAND LIMITED.

Nuestra Ref: P2013/000007

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No. 21200,
MEDIANTE FIJACIÓN EN LISTA No. 046 DE FECHA 19 DE NOVIEMBRE 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 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 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S. LAFRANCOL S.A.S

1. En primer lugar, llamo la atención sobre el **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, radicado junto con mi respuesta a la oposición interpuesta por TECNOQUIMICAS, y el cual reemplazó en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 13 de marzo de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- la nueva Reivindicación 1 reclama una composición que comprende un anticuerpo multifuncional MAC, e incluye la estructura del grupo Z, lo que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 1, 2 y 51. Adicionalmente se introduce la expresión "éster activado", soportado en el Capítulo Descriptivo, en la página 37, líneas 15-24; página 38, líneas 3 a 5; página 186, líneas 13-18;
- las nuevas Reivindicaciones 2-13 y 14-19 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 2-23 y 32-49 respectivamente;

- las nuevas Reivindicaciones 20-27 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 51-70;
- las nuevas Reivindicaciones 28-38 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 32, 34, 35, 57, 46 y 75-77.

2. a- El Opositor señala que la solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. El Opositor argumenta que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a un conjugado de anticuerpo multifuncional (MAC) que comprende un anticuerpo o porción de unión de antígeno del mismo con al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CLk) y adicionalmente un engarce de fórmula X-Y-Z en la que Z es un grupo que está conectado covalentemente al anticuerpo a través de la cadena lateral de k188, Y es una cadena de conexión biológicamente compatible o ramificada y X es un grupo conectado covalentemente a al menos un resto efector, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica.

Adicionalmente, el Opositor señala que las composiciones farmacéuticas que involucran agentes como adalimumab, infliximab, rituximab, cetuximab, no pueden ser susceptibles de recibir un beneficio de patente, ya que dichas moléculas se encuentran plenamente identificadas en el sector farmacéutico. El Opositor señala que las moléculas mencionadas se encuentran descritas en la literatura, y adicionalmente, han sido patentadas previamente. El Opositor también señala que las combinaciones de productos conocidos y su variación no pueden ser consideradas invenciones, por lo tanto no pueden ser patentadas.

El Opositor argumenta que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo, ya que puede ser obvio para la persona medianamente versada en la materia. El Opositor cita el texto Pautas para el examen de patentes farmacéuticas CEIDIE, y concluye que las combinaciones deben ser consideradas como materia no patentable.

El Opositor señala que las patentes WO2008/056346 (D1), WO2009/136352 (D2), correspondiente a los mismos documentos D1 y D2 de la respuesta a la oposición interpuesta por la sociedad TECNOQUÍMICAS y el artículo "Angiopoietin-2 antagonistic CovX-BodyTM inhibits tumor growth and reduces microvessel density" (D4) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

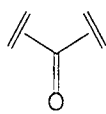
El Opositor argumenta que D1 describe conjugados designados como Ang2-h35c2 que comprenden anticuerpos de secuencia SEQ ID NO: 27 unidos a un engarce vía k11f que comprende un anillo de azetodinona que se abre a beta alanina y establece un enlace covalente con k93 (según la numeración de kabat) en la cadena pesada del anticuerpo humanizado anti-aldosa (h38c2). Adicionalmente, el Opositor señala que las diferencias relacionadas a la unión en las posiciones seleccionadas no presentan suficiencia en la descripción, por lo que no existen razones para pensar que el cambio en los aminoácidos seleccionados de unión presente un efecto técnico diferente o sorprendente sobre aquellos anticuerpos del arte previo citado. De esta forma el Opositor concluye que la presente invención carece de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar me permito señalar que el Opositor ha realizado un análisis errado de la presente invención cuando señala que agentes como adalimumab, infliximab, rituximab, cetuximab, no pueden ser susceptibles de recibir un beneficio de patente, ya que dichas moléculas se encuentran plenamente identificadas en el sector farmacéutico, y de la misma manera se equivoca al señalar que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo, teniendo en cuenta que la presente invención no se encuentra encaminada a proteger los anticuerpos señalados como conocidos por el Opositor, y tampoco un efecto sinérgico en particular.

De esta forma, me permito señalar que la presente invención reclama una composición que comprende un anticuerpo multifuncional (MAC), el MAC comprende

(i) un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, que comprende al menos un fragmento de una región kappa constante de cadena ligera (CL_K) que comprende K^{188} y H^{189} de acuerdo con la numeración de Kabat;

(ii) un enlazador que comprende la fórmula X-Y-Z, en la que Z es un grupo de



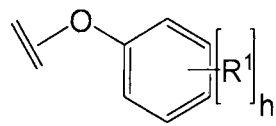
fórmula $\text{C}(=\text{O})$, que está conectado covalentemente al anticuerpo a través del grupo ϵ -amino de la cadena lateral de K^{188} (de acuerdo con la numeración de Kabat),

Y es una cadena de conexión lineal o ramificada biológicamente compatible, y

X es un grupo conectado covalentemente a al menos un grupo efector,

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, tautómeros, solvatos y profármacos del mismo,

en donde el MAC es preparado por la unión covalente del Resto Efector a un enlazador que



termina en un éster activado con un grupo saliente Z* de la fórmula: en
donde R¹ es R, y h= 3, 4 o 5,
y hacer reaccionar el complejo Resto Efecto-Enlazador-Z* con el anticuerpo.

En cuanto al arte previo citado por el Opositor, me permito señalar que D1 divulga un agente antiangiogénico que comprende un péptido que tiene una secuencia sustancialmente homóloga a:

$R^1-Q^1-X^2-Y^3-Q^4-X^5-L^6-D^7-X^8-X^9-D^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-F^{17}-X^{18}-X^{19}-Q^{20}-Q^{21}-G^{22}-R^2$
en donde uno de Q¹ X⁸X⁹ X¹¹X¹² X¹⁵X¹⁶ X¹⁸X¹⁹ o G²² es un residuo enlazador que comprende una cadena lateral nucleófila covalentemente enlazable al sitio de combinación del anticuerpo directamente o a través de un enlazador intermedio. Dicho residuo enlazador se selecciona del grupo que comprende K, R, Y, C, T, S, L. De otra parte, el enlazador intermedio comprende un grupo de fórmula X-Y-Z, en donde X es una cadena conectora biológicamente compatible que incluye cualquier átomo seleccionado del grupo compuesto por C, H, N, O, P, S, F, Cl, Br y I y puede comprender un polímero o copolímero de bloque; Y es un grupo de reconocimiento que esta opcionalmente presente que comprende al menos un anillo; y Z es un grupo reactivo capaz de formar un enlace covalente con un aminoácido en el sitio de combinación de un anticuerpo. Adicionalmente, D1 describe anticuerpos que comprenden un residuo de lisina en la posición kabat 188, conjugación que no se encuentra contemplada en los conjugados de la presente invención.

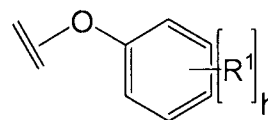
Por otro lado, D2 divulga un compuesto de fórmula R¹-[VEGF-péptido]-R² en donde [VEGF-péptido] es un péptido que tiene la siguiente secuencia:

$X^1-X^2-P^3-N^4-C^5-X^6-X^7-X^8-V^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-W^{13}-X^{14}-C^{15}-F^{16}-E^{17}-R^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}$
, donde uno de algunos de los péptidos están sustituidos con un enlazador, dicho enlazador comprende la fórmula - [Conector]-XYZ, y Z es enlazado con un anticuerpo. Adicionalmente, D2 describe un gran número de anticuerpos que pueden ser usados, como anticuerpo catalítico aldolasa humanizado h38c2 IgG1 o Fab h38c2 con dominios constantes humanos Ck y Cy, así como dominios variables.

En cuanto a D4, dicho documento describe un anticuerpo CVX-37, producido por medio de la fusión de un péptido químicamente fusionado a un sitio específico de Fab de un anticuerpo especialmente diseñado. CVX-37 bloquea la interacción de Ang2 con Tie-2 pero no presenta

efecto en la interacción de Ang1 con Tie-2. Adicionalmente, D4 no describe ningún procedimiento para la obtención de los conjugados de la presente invención.

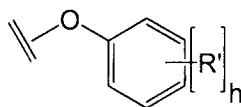
De acuerdo con lo anterior, D1-D4 no divulgan una composición que comprenda un MAC preparado por una unión covalente del resto efector de la presente invención a un enlazador que



termina en un éster activado con un grupo saliente Z^* de la fórmula: en donde R^1 es F, y $h=3, 4$ o 5 , y hacer reaccionar el complejo Resto Efector-Enlazador- Z^* con el anticuerpo.

Adicionalmente, ninguno de los documentos del arte previo describe un método de conjugación de anticuerpos-carga útil, que explote un sitio nativo sobre anticuerpos de cadena kappa que tiene **una reactividad más pronunciada con una cierta clase de ésteres activos**, tal y como se reclama en la presente invención. De hecho, la presente invención se encuentra dirigida a un método para preparar anticuerpos conjugados multifuncionales (MACs), que presentan ventajas técnicas sobre los anticuerpos descritos por el arte previo.

Además, nada en D1-D4 divulga ni mucho menos sugiere un método para la conjugación de K_{188} de anticuerpos de cadena ligera de Kappa en donde Z tiene la fórmula



y mucho menos que incluye grupos tri-, tetra- o penta-fluorofenil. De hecho, ninguna de las enseñanzas de D1-D4 sugiere, ya sea el uso de tri-, grupos fenilo Tetra- o penta-fluoro en métodos de conjugación de anticuerpo, ni el concepto de la conjugación direccional a K^{188} . De esta forma, ninguno de los documentos D1-D4 concibe el problema, ni enseña las técnicas utilizadas para resolver el problema, por lo que la presente invención no resulta obvia a la luz de dichos documentos.

En particular y como se describe en el Capítulo Descriptivo, los anticuerpos de la presente invención describen por primera vez un método de conjugación de anticuerpos-carga útil, que explota un sitio nativo en anticuerpos de cadena kappa que tiene una reactividad más pronunciada con una cierta clase de ésteres activos y que tiene ventajas como la minimización de las interferencias con Fc, ya que resulta útil controlar el número de péptidos conjugados por

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

anticuerpo, y al hacerlo, dirigir la conjugación para minimizar la interferencia de sitio de combinación o Fc y dominios de unión activos (ver página 16, líneas 15-20). Adicionalmente, la conjugación preferente del Resto Efecto con el dominio CL_k, simplifica la creación de isotipos de MAC, permitiendo cambios de isotipo de los dominios CH del anticuerpo sin afectar los sitios de conjugación del Resto Efecto con el anticuerpo (ver páginas 4, líneas 22 y página 5, líneas 1-2). A la luz de lo anterior, es claro que a partir de las enseñanzas del arte previo, la persona medianamente versada en la materia habría estado inclinada a producir anticuerpos estructuralmente diferentes.

iii) Finalmente me permito llamar la atención sobre el Ejemplo 30 de la presente invención, el cual muestra los efectos inesperados de los conjugados de la presente invención, debido a la presencia de los grupos Z* que comprenden ésteres de poli-halo fenilo, como PFP, los cuales tienen una mayor propensión para la derivatización de la cadena ligera (77 % global para la cadena ligera, sólo el 6 % de la cadena pesada), en comparación cuando los grupos Z* corresponden a H- hidroxisuccinimida (NHS) (31 % en total para la cadena ligera, pero 34 % en total para la cadena pesada). La conjugación preferencial del resto efector a la región constante kappa de la cadena ligera proporciona un número de ventajas importantes de la presente invención.

En primer lugar, se reduce la probabilidad de que exista una conjugación en regiones indeseables de la molécula, tales como las regiones variables o la región Fc, y de esta manera se evita interferir con el reconocimiento del antígeno, la función efectora y la vida media. En segundo lugar, la presente invención simplifica la creación de isotipos de MAC, al permitir interruptores isotípicos de los dominios constantes de la cadena pesada del anticuerpo, sin afectar a los sitios de conjugación del resto efector al anticuerpo. En tercer lugar, las composiciones o muestras se pueden generar con un número definido de MACs relativo a un número definido de restos efectores, lo que puede ser útil cuando se equilibran reactividades relativas y ventanas terapéuticas.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) y cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹. De

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

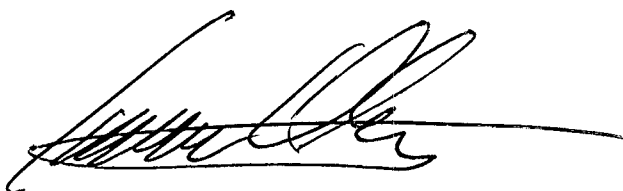
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

acuerdo a estos lineamientos, y adicional al hecho que los anticuerpos de la presente invención no pueden ser derivados de manera obvia a partir de D1-D4, la actividad específica sobre Ang2 y IGF1R, también impredecible, es un signo indiscutible del nivel inventivo de la presente invención.

En conclusión, a partir de las enseñanzas de D1-D4 la persona medianamente versada en la materia no hubiera podido llegar a las composiciones ni al método de la presente invención, con los MAC aquí descritos, en los que el resto efector puede ser direccionalmente conjugado por medio de un éster de halo-poli-fenol al residuo específico de Kabat K¹⁸⁸ del dominio constante de cadena ligera kappa humana del anticuerpo.

3. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por el Opositor 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