

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058600-00007-0000

Fecha: 2012-08-13 16:07:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Re: PI.-DOMANTIS LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS DE DOMINIO BIESPECÍFICO DIRIGIDOS A ALBÚMINA DE SUERO Y GLP-1 O PYY".-Clase C07K 16/46.-Expediente número 07-058.600.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante fijación en lista de 18 de Mayo de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **07800** con respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Unidad de Invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan satisfactoriamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Dentro de su ya referenciado Concepto Técnico, el Señor Examinador señala que las reivindicaciones actualmente presentadas carecen de concisión, toda vez que incluyen términos considerados como muy amplios.

Así mismo, el Señor Examinador indica que a lo largo del capítulo reivindicatorio actualmente en estudio existen expresiones que no definen de forma clara el objeto reclamado, o que lo definen por su función o por resultados a alcanzar, todo lo cual no es admisible.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al anterior, el cual define de forma clara y concisa el objeto de la presente solicitud.

En conexión con este nuevo capítulo reivindicatorio me permito señalar que no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo la reclamación a realizaciones preferidas de la invención, en concordancia con las

enseñanzas de la descripción y con el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **14** reivindicaciones, que cuentan con pleno sustento en la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 23 actualmente presentada, en la cual se han definido cada uno de los componentes del conjugado o fusión de fármaco de la presente invención, en concordancia con lo reclamado en las reivindicaciones 27 a 28 actualmente presentadas y con las revelaciones de las páginas 82, 92, y 93 de la descripción de la solicitud. Así, la nueva reivindicación 1 se lee como sigue:

"Un conjugado o fusión de fármaco que contiene un agente insulínico o un péptido YY (PYY) y un fragmento de anticuerpo el cual es un dominio variable de una sola cadena de inmunoglobulina que se une a un antígeno, el cual es albúmina de suero, y donde el agente insulínico es un péptido seleccionado de un péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), una exendina-3, una exendina-4, un péptido inhibitorio gástrico (GIP), oxintomodulina (OXM), o un derivado de los mismos."

- **Reivindicaciones 2 y 3.** Estas reivindicaciones corresponden a las reivindicaciones 24 y 25 actualmente presentadas. Donde ha sido necesario se ha hecho congruente la dependencia con la nueva numeración.
- **Reivindicación 4.** Esta reivindicación tiene como base la reivindicación 26 actualmente presentada, en la cual se ha definido de forma precisa los posibles dominios variables de una sola cadena de inmunoglobulina incluidos en el fármaco de la invención, en concordancia con las revelaciones de las páginas 7, líneas 1 a 5, página 57, líneas 11 a 15 y página 59, línea 20 a página 60, línea 8 de la descripción de la presente solicitud.
- **Reivindicaciones 5 y 6.** Las nuevas reivindicaciones 5 y 6 tienen como base las reivindicaciones 29 y 30 actualmente presentadas, las cuales se han hecho congruentes con la nueva reivindicación 1 y con la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 7 a 11.** Tienen como base las reivindicaciones 34 a 39 actualmente presentadas, ajustando su dependencia a la nueva numeración.

- **Reivindicaciones 12 y 13.** Estas reivindicaciones corresponde a las reivindicaciones 45 y 46 actualmente presentadas, donde se ha eliminado la referencia a "análogos" de los péptidos involucrados, y se ha ajustado su dependencia a la nueva numeración.
- **Reivindicación 14.** La nueva reivindicación 14 corresponde a la reivindicación 53 actualmente presentada cuya dependencia se ha modificado en concordancia con la nueva numeración.

En vista de lo anterior, es evidente que el nuevo capítulo reivindicatorio se refiere de manera clara y concisa a realizaciones preferidas de los conjugados o fusiones de fármacos de la invención, que cuentan con pleno sustento dentro de la descripción, definiendo inequívocamente cada uno de los componentes de dichos conjugados o fusiones, sin hacer referencia a resultados a alcanzar y sin emplear expresiones imprecisas.

En este sentido me permito resaltar que la expresión "*que se une a un antígeno, el cual es albúmina de suero*" no se constituye en un resultado a alcanzar sino que es la mejor manera de definir en particular el dominio variable de una sola cadena que hace parte del fármaco de la invención.

Es así como para la persona versada en la materia sería claro que es la especificidad de una fracción variable de un anticuerpo la que mejor puede ayudar a distinguir dicha fracción de las demás, y que sería una restricción injusta limitar la reclamación a una secuencia de aminoácidos particular, cuando una variación pequeña en los residuos de aminoácidos podría mantener la afinidad y, como consecuencia, de esta forma un tercero podría aprovechar impunemente el desarrollo realizado por el solicitante.

A la luz de todo lo anterior, me permito señalar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio que es presentado junto con este memorial supera completamente las objeciones del Señor Examinador a este respecto, y se ajusta así en su totalidad a lo preceptuado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador resalta que tal como ha sido presentado el capítulo reivindicatorio estaría refiriéndose a tres conceptos inventivos distintos, según sean las fórmulas de las fusiones de fármaco reclamadas.

En conexión con lo anterior me permito señalar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la reclamación se centra únicamente en conjugados o fusiones que poseen un agente insulínico o péptido YY unido a un dominio variable de una sola cadena de una inmunoglobulina que se une a albúmina de suero, y por lo tanto todo el nuevo capítulo reivindicatorio está cobijado bajo el mismo concepto inventivo.

De esta forma, al estar enfocado el nuevo capítulo reivindicatorio a solo una realización preferida de la invención, este cumple a cabalidad con las exigencias del Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador indica que el segundo grupo inventivo establecido en su Concepto Técnico (esto es las reivindicaciones 6 a 11, 18 a 31, 34 a 36 y 43 a 53 actualmente presentadas) carecería de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO0246227 (D1)** y **WO03002609 (D2)**.

Con respecto a estos documentos el Señor Examinador asegura que D1 ya revelaba la fusión de fármaco con un agente insulínico como GPL-1 con un fragmento Fc de una inmunoglobulina para incrementar el tiempo de vida del péptido en plasma, y que con este conocimiento y la revelación de D2 de fármacos dual-específicos que tienen un primer dominio que se une al blanco y un segundo dominio que reconoce albúmina de suero humana, la persona versada en la materia obtendría de manera evidente el fármaco que es objeto de la presente solicitud.

Sobre este particular me permito resaltar que existen diferencias significativas entre los fármacos revelados en el arte previo y aquellos que son objeto de la presente invención, lo que haría que la persona versada en la materia de ninguna manera pudiera obtener el objeto de la solicitud en estudio, tal como se discute a continuación.

Antes de entrar a referirme a los documentos citados me permito reiterar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial la reclamación de la solicitud en estudio se ha enfocado únicamente en fármacos de fusión o conjugados los cuales comprenden un péptido insulínico unido a un fragmento de anticuerpo, el cual es en particular un dominio variable de una sola cadena que reconoce a albúmina de suero. Este fármaco presenta propiedades ventajosas ya que permite prolongar la vida media del péptido insulínico en plasma (ejemplo 4) y mantiene su actividad presentando un buen comportamiento dosis-respuesta (ejemplo 12).

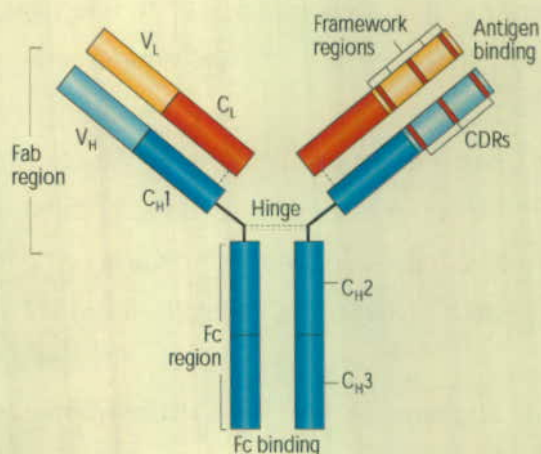
Ahora bien, **con respecto a los documentos citados, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que si bien el documento D1 revela fármacos de fusión del péptido GLP-1 con una fracción de anticuerpo, sus**

enseñanzas al contrario alejarían a la persona versada en la materia de la presente invención.

De esta forma, D1 señala de manera específica que dentro de dicho documento el péptido GLP-1 está fusionado con una fracción **Fc** de una inmunoglobulina:

"Los compuestos de GLP-1 descritos anteriormente puede estar fusionados directamente o por medio de un péptido de enlace a la porción Fc de una inmunoglobulina." (Página 32, líneas 1 a 5, D1).

En conexión con lo anterior considero permitente resaltar que para la persona versada en la materia sería evidente que el fragmento **Fc** de un anticuerpo posee propiedades totalmente diferentes a los dominios variables del mismo, toda vez que dicha fracción no participa en la unión al antígeno, y es la que en general presenta glicosilaciones:



En este sentido el documento D1 claramente señala la ventaja de tener glicosilaciones dentro de los fármacos empleados: "Más importante, la glicosilación afecta la velocidad de aclarado para muchas proteínas." (Página 34, líneas 15 a 17, D1), y resalta que si bien los derivados de GLP-1 no están glicosilados, esta glicosilación es proporcionada en la fusión con el fragmento Fc:

"Los compuestos GLP-1 generalmente no están glicosilados in vivo; sin embargo, de manera interesante las proteínas de fusión GLP-1 de la presente invención que comprenden un compuesto GLP-1 con una extensión C-terminal fusionada a una secuencia Fc están glicosiladas en la última serina de la extensión C-terminal (SSGAPPPS*) y en la treonina en la posición 11 en la región N terminal de Fc (AEPKSCDKTHT*CPPC...)." (Página 34, líneas 13 a 29, D1).

Sumado a lo anterior, el documento D1 indica que los dominios constantes CH2 y CH3 de la fracción de inmunoglobulina tendrían un papel importante en la prolongación de la vida media del péptido:

"Dado que la región Fc de IgG producida por proteólisis tiene la misma vida media in vivo que la molécula IgG intacta y los fragmentos Fab son degradados rápidamente, se cree que la secuencia relevante para prolongar la vida media reside en los dominios CH2 y/o CH3." (Página 37, líneas 29 a 33, D1).

A la luz de estas revelaciones, **me permito señalar que la persona versada en la materia no buscaría fusionar un péptido insulínico con un dominio variable de cadena variable de una inmunoglobulina, toda vez que a partir de las enseñanzas de D1 pensaría que esta región no podría permitir un aumento en la vida media de dicho péptido.**

De otra parte, el documento D2 revela ligantes biespecíficos, es decir fragmentos de anticuerpos que tienen afinidad por dos moléculas objetivo distintas, y en muchas de las realizaciones preferidas de D2 se busca conjugar el dominio variable de cadena ligera de un anticuerpo con el dominio variable de cadena pesada de otro con una afinidad distinta, para buscar su empaquetamiento:

"Los inventores han encontrado que el uso de dominios variables complementarios permite a las dos superficies de los dominios empaquetarse juntas y ser secuestradas del solvente. Además los dominios complementarios son capaces de estabilizarse el uno al otro". (Página 5, líneas 24 a 26, D2).

Es decir, **D2 no sugiere la posible utilización de una fusión de un dominio variable de cadena sencilla de un anticuerpo con un péptido diferente a una fracción de inmunoglobulina, y mucho menos podría conducir a pensar en la posible utilidad de dicha fusión con un péptido como GLP-1.**

Así mismo, si bien el documento D2 muestra que el empleo de un dominio variable que se una a una molécula albúmina de suero humana (HSA) podría llegar a aumentar el tiempo de vida media del conjugado, esto se aplica únicamente para fracciones de anticuerpo y se requiere el desplazamiento de la unión con HSA tan pronto como se llega a la molécula biológica objetivo:

*"De manera ventajosa, el ligante de especificidad dual puede comprender un primer domino capaz de unirse a una molécula blanco, y un segundo dominio capaz de unirse a una molécula o grupo el cual extienda la vida media del ligante. Por ejemplo, la molécula o grupo puede ser un agente voluminoso, como es HSA o una proteína de matriz celular. En una realización preferida, el ligante de especificidad dual **puede ser capaz de unirse a una molécula blanco únicamente por el desplazamiento de la molécula o grupo incrementador de la vida media. Cuando se encuentra una molécula blanco, la competición entre los dominios***

de unión del ligante de especificidad dual resulta en el desplazamiento del HSA y la unión al blanco.” (Página 10, línea 27 a página 11, línea 2, D2, resaltado fuera de texto).

Contrario a esto, **en la presente invención el dominio variable del anticuerpo que se une a albúmina de suero no está fusionado a otro anticuerpo, sino a un péptido insulínico, es decir, con una molécula que puede tener actividad enzimática, por lo que la interacción biológica será totalmente distinta.**

De otra parte, es pertinente resaltar que los conjugados o fusiones de fármaco de la solicitud en estudio presentan propiedades ventajosas y sorprendentes, tal como lo muestra el ya mencionado ejemplo 4 de las páginas 155 a 159 de la descripción de la solicitud en estudio, cuyos resultados comprueban cómo de manera sorprendente al estar un péptido unido a un anticuerpo anti-MSA (DOM7m) se aumenta significativamente el tiempo de vida media del péptido pasando de 20 minutos a 29 horas.

Así mismo, el también ya referenciado ejemplo 12 de la página 199 de la descripción de la presente solicitud muestra cómo un fármaco de fusión de la invención que incluye un GLP-1 con prolina en la posición 9 y una extensión C terminal PSSGAP unido con un dominio variable de cadena ligera DOM7h-8 mantiene la actividad insulínica del péptido, y presenta una adecuada relación dosis-respuesta, lo que muestra de forma inesperada que la fusión no interfiere con la actividad biológica.

Consecuentemente, **la persona versada en la materia, partiendo de las enseñanzas de D1 y D2 no podría predecir que al tener un fármaco conjugado o de fusión que comprenda un péptido insulínico particular y un dominio variable de una sola cadena que se una a albúmina de suero se obtendría una buena actividad insulínica y una adecuada vida media en suero del fármaco *in vivo*.**

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de “obvio” y “evidente” en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

“Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por “obvio” y por “evidente” a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

A la luz de lo anterior me permito resaltar que, dado que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no "salta a la vista de manera clara y directa" fármacos de fusión o conjugados con las características particulares de aquellos reclamados por la solicitud en estudio, y que de las enseñanzas de estos documentos no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que dichos fármacos tendrían una alta actividad insulínica y un prolongado tiempo de vida media, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

6. **CONCLUSIÓN.**

Por último me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio, adjunto al presente memorial, la reclamación de los fármacos de la invención es totalmente clara y concisa, en concordancia con las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción de la solicitud.

Así mismo, dicho nuevo capítulo reivindicatorio se refiere únicamente a fármacos que comparte las mismas características tanto funcionales como de composición, y por lo tanto están cobijados bajo el mismo concepto inventivo.

Finalmente, el análisis realizado en el presente memorial con respecto a los documentos citados, D1 y D2, demostró de manera incontrovertible la persona versada en la materia de ninguna manera podría obtener los fármacos conjugados o de fusión de la presente invención partiendo de estos documentos máxime cuando dichos documentos no sugieren la posible utilidad de la fusión de un péptido insulínico con un dominio variable de una sola cadena de una inmunoglobulina que se una a albúmina de suero, por lo que es evidente el nivel inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas 208 y 209 correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio constituido por **14 reivindicaciones.**



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: CC 39690713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 10 AGO. 2012
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de USUQUENTE



1- Notario
Marta Patricia
C.C. 10158-013
1.90.

Donatín Limited

Exp. 07-056.600

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado o fusión de fármaco que contiene un agente insulínico o un péptido YY (PYY) y un fragmento de anticuerpo el cual es un dominio variable de una sola cadena de inmunoglobulina que se une a un antígeno, el cual es albúmina de suero, y donde el agente insulínico es un péptido seleccionado de un péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), una exendina-3, una exendina-4, un péptido inhibitorio gástrico (GIP), oxintomodulina (OXM), o un derivado de los mismos.

2. El conjugado o fusión de fármaco de la reivindicación 1, caracterizado además porque el fármaco es un fármaco de proteínas de fusión que contiene el péptido agente insulínico unido al fragmento de anticuerpo.

3. El fármaco de la reivindicación 2, en donde el agente insulínico está fusionado al fragmento de anticuerpo por medio de una fracción enlazante de péptido.

4. El fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dominio variable de una sola cadena de inmunoglobulina se selecciona de un dominio V_H , V_L o un dominio V_{HH} .

5. El fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el péptido es GLP-1 y comprende una secuencia de aminoácidos que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157 o 159.

6. El fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el GLP-1 comprende Gly¹⁰, Thr¹², Asp¹⁴, Phe²⁷ e Ile²⁹.

7. El fármaco de la reivindicación 1, que comprende 2, 3 o 4 fracciones de agente insulínico (IA).

8. El fármaco de la reivindicación 7, que comprende IA-IA'-AF o IA-(AF)_n-IA', en donde IA y IA' son los mismos o diferentes agentes insulínotropicos, y AF es un fragmento de anticuerpo como se describe en la reivindicación 1, y n es igual a 1, 2, 3, 4, o 5.

9. El fármaco de la reivindicación 8, que comprende [GLP-1]-[AF]-[GLP-1] o [GLP-1]-[GLP-1]-[AF].

10. El fármaco de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un agente anti saciedad, donde el agente anti saciedad se selecciona del grupo que consiste de PYY, y PYY (3-36).

11. El fármaco de la reivindicación 10 que comprende IA-(AF)_n-(IA')_x-[agente anti saciedad] o [agente anti saciedad]-(IA')_x-(AF)_n-IA, en donde n es igual a 1, 2, 3, 4, o 5, y x es igual a cero, 1, 2, 3, 4, o 5.

12. Un fármaco de la reivindicación 1, en donde el GLP es GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)amida, [Ser⁸]GLP-1(7-36)amida, [Pro⁹]GLP-1(7-36) o [Pro⁹]GLP-1(7-37).

13. Un fármaco de la reivindicación 12, caracterizado además porque el GLP tiene un péptido en el C terminal seleccionado de la lista que consiste en PSS, PSSGAP o PSSGAPPPS.

14. Una composición farmacéutica que contiene un fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador aceptable fisiológicamente.