



No. 13-169787- -00003-0000

Fecha: 2014-05-08 16:30:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

As. 125.303

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **13 169.787**– solicitud de patente de invención a favor de **PIERRE FABRE MEDICAMENT**. Título: **NOVEDOSOS ANTICUERPOS QUE INHIBEN DIMERIZACIÓN DE C-MET Y SUS USOS**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 23547 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 31 de Diciembre de 2013.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de diez (10) reivindicaciones, las cuales se encuentran enteramente sustentadas por el capítulo descriptivo de la presente solicitud y no exceden en ningún momento el alcance de la invención inicialmente divulgada.

Con relación a dicho nuevo pliego reivindicatorio, es preciso resaltar que las reivindicaciones 1 a 3, 5, 6 y 15 a 21 fueron eliminadas completamente del mismo, limitando de este modo el alcance de la presente invención al anticuerpo anti-cMet aislado o uno de sus fragmentos de unión a antígeno.

Ahora bien, frente a las objeciones por claridad manifestadas por el señor Examinador, nos permitimos comentar lo siguiente:

- La reivindicación 4 (nueva reivindicación 1) divulga de manera puntual las 6 CDRs que definen el anticuerpo de la presente invención, por lo cual afirmamos que la misma no incurre en ninguna falta de claridad;
- La reivindicación 12 (nueva reivindicación 7) fue complementada indicando que el hibridoma murino *"secreta un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1"*, con lo cual se le diferencia apropiadamente del estado de la técnica y se establece clara dependencia con la reivindicación que define el anticuerpo como tal, acogiéndola a la sugerencia del señor Examinador.
- La reivindicación 13 (nueva reivindicación 8) fue corregida indicando que el ácido nucleico allí reclamado *"codifica para un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6"*, con lo cual asumimos superada la falta de claridad.
- La reivindicación 14 (nueva reivindicación 9), a pesar de no definir cada uno de los componentes y proporciones de la composición, corresponde a una justa generalización de la materia divulgada y es perfectamente distinguible del estado de la técnica, por cuanto no justificamos restringirla de ninguna manera.
- La dependencia de las reivindicaciones 9 a 11 (nuevas reivindicaciones 4 a 6) fue corregida en función de la nueva reivindicación 1, con lo cual se define adecuadamente la estructura del anticuerpo reivindicado y se supera la anterior falta de claridad.
- Se incluyó *"una etapa b) de demostración del complejo c-Met-anticuerpo posiblemente formado"* como parte del método descrito en la reivindicación 22 (nueva reivindicación 10), con lo cual se establece una clara distinción de la invención respecto a los métodos de laboratorio rutinarios.

Cabe resaltar que dicha inclusión se encuentra sustentada por las enseñanzas del capítulo descriptivo de la presente invención, más específicamente por lo divulgado en la página 35, línea 27 de la respectiva publicación internacional PCT/EP2008/059026 (WO/2009/007427), y que el método reivindicado es evidentemente susceptible de aplicación industrial.

- El nuevo pliego reivindicatorio cuenta ahora con dos únicas reivindicaciones independientes, en base a lo cual afirmamos que el alcance y objeto de la presente invención se encuentra apropiadamente definido.

Con base en las anteriores aclaraciones y modificaciones, nos permitimos afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio que ponemos a su consideración es claro, conciso y por tanto constituye una divulgación válida de la presente invención, razón por la que solicitamos respetuosamente sean retiradas las objeciones que lo afectan.

Nivel inventivo

En opinión del señor Examinador, los documentos D1 (*“Methods and compositions for inhibiting C-met dimerization and activation”*, US 2005/0233960), D2 (*“Methods for identifying new drug leads and new therapeutic uses for known drugs”*, US 2006/0094059) y D3 (*“Humanized Anti-c-Met antagonists”*, WO 2006/015371) proporcionan enseñanzas precisas que guían a una persona normalmente versada en la materia a alcanzar la presente invención de manera obvia.

Contrario a tal apreciación, consideramos que la invención reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio se mantiene tanto novedosa como inventiva en vista de las enseñanzas del estado de la técnica y que por tanto, es completamente meritoria del privilegio de patente como procedemos a demostrar.

Como primera medida, es pertinente aclarar que la presente invención tiene como objeto un ***anticuerpo divalente*** que, teniendo en cuenta esa naturaleza, no cuenta con ningún antecedente en el estado de la técnica definido por los documentos D1, D2 y D3 y por tanto, no hay lugar a atribuirle falta de nivel inventivo.

Más allá de este hecho, es necesario mencionar también que el anticuerpo reivindicado actúa como antagonista del receptor c-Met mediante la inhibición conjunta de la activación, tanto ligando-dependiente como ligando-independiente, del mismo.

Así pues, es posible afirmar que la presente invención logra inhibir completamente los mecanismos de activación del receptor c-Met ya que, gracias a su carácter ***divalente***, interrumpe tanto la activación ligando-dependiente como la activación ligando-independiente del mismo y como consecuencia, alcanza un eficaz efecto antagonista del receptor c-Met.

Frente a esto, encontramos que el documento D1 revela anticuerpos 5D5 de cadena sencilla capaces de inhibir la dimerización del receptor c-Met, evitando de este modo la activación del mismo.

Tal y como es posible notar, las enseñanzas del documento D1 a pesar de relacionarse con la inhibición del receptor c-Met que logra la presente invención, no anticipan ni sugieren el **anticuerpo divalente** aquí reivindicado ni su mecanismo de acción específico, a partir de lo cual afirmamos que tales divulgaciones no guardan ningún tipo de relación con la presente invención.

A la luz de este hecho, consideramos que el documento D1, en lugar de brindar al versado en la materia información de interés para el desarrollo de la presente invención, lo orientaría a concebir un anticuerpo de cadena sencilla que sin duda alguna difiere del **anticuerpo divalente** aquí reivindicado.

Entre otras cosas, es evidente que dicho documento D1 falla también en divulgar el mecanismo de acción mediante el cual la presente invención logra interrumpir tanto la activación ligando-dependiente como la activación ligando-independiente del receptor c-Met, por lo cual afirmamos que el versado en la materia no contaba con ninguna instrucción por parte del estado de la técnica para concebir la presente invención.

En vista de que el documento D1 citado por el señor Examinador **aleja** contundentemente al versado en la materia del concepto inventivo y de la caracterización específica de la presente invención, concluimos que las enseñanzas del mismo resultan irrelevantes como sustento a la objeción en mención.

Por su parte, encontramos que el documento D2 enseña métodos para identificar agentes activos novedosos para usos terapéuticos nuevos o alternativos mediante el seguimiento de la actividad de posibles fármacos a lo largo de líneas celulares.

Con base en las modificaciones llevadas a cabo al actual pliego reivindicatorio –en donde se eliminaron las reivindicaciones relativas a un “proceso para la selección de un anticuerpo c-Met”, restringiendo así la invención únicamente al anticuerpo divalente

ya mencionado–, afirmamos que el documento D2 no pertenece ni se relaciona en lo más mínimo con el campo técnico, alcance y objeto de la invención reivindicada y por tanto, sus enseñanzas tampoco sirven de sustento a la objeción del señor Examinador.

Dicho esto, insistimos en que el documento D2 no representa ningún aporte valioso para que, a partir de sus enseñanzas, el versado en la materia se vea en total capacidad de desarrollar el ***anticuerpo divalente*** que logra inhibir la activación del receptor c-Met interfiriendo en su activación dependiente e independiente de ligando aquí reivindicado y debido a esto, concluimos que la presente invención se mantiene novedosa e inventiva en vista de tales enseñanzas.

Por último, con respecto al documento D3, encontramos que este divulga anticuerpos 5D5 de un solo brazo capaces de inhibir la activación conjunta de HGF/c-Met mediante un mecanismo que involucra interferir la unión de HGF a la porción extracelular del receptor c-Met y de este modo, impedir su multimerización.

Similar al caso del documento D1, el documento D3 falla en enseñar un ***anticuerpo divalente*** como el reivindicado por cuanto sus divulgaciones corresponden a un anticuerpo de un solo brazo que no guarda relación alguna con la presente invención y por tanto, consideramos que no logra desvirtuar el requisito de nivel inventivo de la misma.

En nuestra opinión, tales enseñanzas, en lugar de ser útiles para el versado en la materia enfrentado a la necesidad de desarrollar un anticuerpo divalente capaz de interrumpir tanto la activación ligando-dependiente como la activación ligando-independiente del receptor c-Met, orientarían de manera distinta a la obtención de anticuerpos de un solo brazo, que aunque logran un efecto terapéutico similar, difieren en cuanto a estructura y mecanismo de acción respecto a los anticuerpos aquí reivindicados.

De hecho, nos permitimos resaltar que el documento D3 es absolutamente silencioso respecto al mecanismo de acción (inhibición de la activación tanto ligando-dependiente como ligando-independiente del receptor c-Met) mediante el cual los anticuerpos reivindicados alcanzan una eficaz inhibición de la activación del receptor

c-Met y por tanto, afirmamos que el versado en la materia no contaba con ninguna instrucción en el estado de la técnica que motivara el desarrollo de un ***anticuerpo divalente*** que actuara mediante tales medios para dar solución al problema técnico objetivo que enfrenta y resuelve la presente invención.

Debido a esto, es posible afirmar que las enseñanzas de dicha anterioridad **alejan** contundentemente al versado en la materia del objeto, alcance y concepto inventivo que caracteriza a la presente invención y en este orden de ideas, no son válidas para desvirtuar su nivel inventivo.

A raíz de lo ya comentado, concluimos que el documento D3 tampoco constituye materia de utilidad para que el versado en la materia pueda llevar a cabo la presente sin implicar el uso de la actividad inventiva, razón por la que nos permitimos calificar de infundada la respectiva objeción.

En consecuencia, consideramos que el señor Examinador falló completamente en proporcionar el debido soporte documental a su objeción por cuanto los documentos D1, D2 y D3 no se relacionan realmente con el objeto y alcance de la presente invención y por tanto, asumimos demostrado el total cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la misma.

De cualquier manera, insistimos en que el estado de la técnica falla igualmente en anticipar las seis cadenas CDR que caracterizan y dan origen al anticuerpo reivindicado y por lo cual no existe razón alguna que permita afirmar que las mismas habrían podido ser derivadas de manera obvia a partir de los documentos D1, D2 y D3 citados por su Despacho.

Igualmente, vale la pena destacar que tal y como se ha demostrado previamente, la diferencia existente entre la presente invención y sus anterioridades no se limita únicamente a las seis CDR que caracterizan el anticuerpo reivindicado sino que, por su ***naturaleza divalente*** y su ***mecanismo de acción*** este resulta tanto novedoso e inventivo y por tal razón afirmamos que es completamente meritorio del privilegio que aquí se solicita.

En conexión con este hecho, afirmamos que el examen de nivel inventivo practicado por el señor Examinador corresponde a un análisis en retrospectiva en donde identifica de manera aislada e inconexa las diferentes características técnicas que dan lugar a la presente invención y cuyo enfoque altamente subjetivo impide emitir un juicio de valor respecto a la patentabilidad del anticuerpo reivindicado.

Así pues, con relación a las afirmaciones derivadas de dicho examen, nos permitimos aclarar que la presente invención no es fruto de una simple modificación de los anticuerpos ya conocidos en el arte previo para que sean efectivos en el tratamiento del cáncer porque – como bien reconocerá el versado en la materia–, el diseño y desarrollo de este tipo de invenciones se acompaña de estudios rigurosos y experimentación cuyo resultado resulta impredecible e incierto.

Del mismo modo, solicitamos sea tenido en cuenta que la naturaleza divalente del anticuerpo reivindicado y su mecanismo de acción eran completamente desconocidos en el estado de la técnica y en base a esto, reiteramos que este no proporciona ninguna expectativa de éxito o motivación respecto al anticuerpo reivindicado y su caracterización específica.

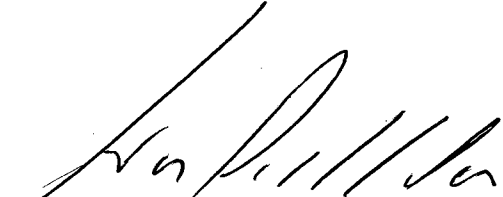
Por lo anterior, nos permitimos aclararle al señor Examinador que la presente invención no constituye “*anticuerpos alternos anti-cMet*” simplemente, sino que su concepto inventivo se basa en un ***anticuerpo divalente*** que logra inhibir la activación del receptor c-Met ***interrumpiendo tanto el mecanismo dependiente como independiente de ligando***, siendo ambas características novedosas, inventivas y sin precedentes en el estado de la técnica.

En este orden de ideas, es evidente que la presente invención demuestra un efecto inesperado y superior en comparación con las anterioridades descritas en los documentos D1, D2 y D3 debido a que los mismos son totalmente silenciosos frente al efecto técnico que alcanzaría un anticuerpo divalente como el reivindicado y por tanto, el versado en la materia no contaba con ninguna expectativa de éxito que le permitiera prever el efecto alcanzado por la presente invención a la luz de tales enseñanzas.

Así las cosas, concluimos que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador logra desvirtuar de modo contundente la patentabilidad de la presente invención, la cual hemos demostrado cumple satisfactoriamente con el requisito de nivel inventivo objetado por su Despacho.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, capaz de unirse a cMet e inhibir la activación de c-Met dependiente de ligando e independiente de ligando, en donde dicho anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende los CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de secuencias SEQ ID Nos: 56, 57 y 58, respectivamente; y una cadena ligera que comprende los CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de secuencias SEQ ID Nos: 59, 60 y 61, respectivamente.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, caracterizado porque comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 62 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 63.

3. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, caracterizado porque consiste en un anticuerpo monoclonal.

4. El anticuerpo de la reivindicación 3, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, caracterizado porque dicho anticuerpo es un anticuerpo quimérico y comprende, además, las regiones constantes de cadena ligera y cadena pesada derivadas de un anticuerpo de una especie heteróloga al ratón.

5. El anticuerpo quimérico de la reivindicación 4, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, caracterizado porque dicha especie heteróloga es humana.

6. El anticuerpo quimérico de la reivindicación 5, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, caracterizado porque es un anticuerpo humanizado y porque las regiones constantes de cadena ligera y cadena pesada derivadas de un anticuerpo humano son, respectivamente, para la cadena ligera la región kappa y para la cadena pesada la región gamma-1, gamma-2 o gamma-4.

7. Un hibridoma murino depositado en la CNCM, Instituto Pasteur, París, el 14 de marzo de 2007, bajo el número I-3724, el cual secreta un anticuerpo de la reivindicación 1.

8. Un ácido nucleico aislado que codifica para un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se selecciona de los siguientes ácidos nucleicos:

a) una secuencia de ácido nucleico que comprende las secuencias SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66 y las secuencias SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68 y SEQ ID NO: 69; y

b) una secuencia de ácido nucleico que comprende las secuencias SEQ ID NO: 70 y SEQ ID NO: 71;

c) los correspondientes ácidos nucleicos de ARN de los ácidos nucleicos tal como se definen en b) o c);

d) los ácidos nucleicos complementarios de los ácidos nucleicos tal como se definen en a), b) y c).

9. Una composición que comprende como principio activo un compuesto que consiste en un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o producido por el hibridoma de acuerdo a la reivindicación 7.

10. Un método de diagnóstico *in vitro* de enfermedades inducidas por una sobreexpresión o una subexpresión del receptor c-Met a partir de una muestra biológica en la que se sospecha la presencia anormal del receptor c-Met, caracterizado porque dicho método comprende:

una etapa a) en donde dicha muestra biológica *in vitro* se pone en contacto con un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o producido por el hibridoma de la reivindicación 7, siendo posible que dicho anticuerpo sea, si es necesario, marcado; y

una etapa b) de demostración del complejo c-Met-anticuerpo posiblemente formado.