

1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-110749- -00005-0000

Fecha: 2015-02-13 12:54:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 467 SOLPRORROGASOL Folios: 10

EH

Vitalis
PHARMACEUTICAL
Knows more about life

SUSTENTO DE OPOSICIÓN AL EXPEDIENTE:

14-110-749

Prórroga

TÍTULO DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION:

“INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS”

Gaceta 702 de 11 de agosto de 2014,

Nº de publicación 873.

Prioridad US 61/550.587 24/10/2011

Apoderado ALICIA LLOREDA RICAURTE

Sociedad: ABBVIE INC.

NELSON MAURICIO SÁNCHEZ GUAYACÁN., mayor de edad, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'277.251 de Bogotá, obrando en calidad de Representante Legal de la compañía VITALIS S.A.C.I. y dentro del trámite de referencia, deseo sustentar y complementar la oposición presentada el 5 de noviembre de 2014 (05/11/2014) por medio de los argumentos técnicos que expongo a continuación :

I. ASPECTOS GENERALES DE LA PETICIÓN

Los argumentos planteados en el escrito de oposición consisten de forma general, en el incumplimiento de los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de 2000, razón por la cual la solicitud **14-110-749**, no merece recibir el beneficio de patente de invención.

Se mencionó en su momento que la solicitud colombiana en trámite **14-110-749**, la cual reclama proteínas de enlace, anticuerpos o inmunoglobulinas que se enlazan a TNF- α para inhibir o modular su actividad y de esta forma incluirlos en un método de tratamiento a un paciente que sufre un trastorno autoinmune, no define un compuesto mediante sus características técnicas estructurales, presentando una larga serie de posibles secuencias de dominios variables particulares, los cuales no permiten al experto en la materia comprender los límites de lo solicitado.

Por lo tanto, no es posible para un técnico reproducir la invención con las mismas expectativas para cada uno de los anticuerpos resultantes de la selección de cada secuencia CDR determinada en diferentes posiciones de la molécula. Esto es claro si tenemos en cuenta que la materia de biotecnología farmacéutica comprende un amplio grado de esfuerzo para reproducir macromoléculas, materia en discusión en nuestros días por las entidades regulatorias nacionales.

Adicionalmente en deseo enfatizar en el hecho de que a través del capítulo reivindicatorio se definen incorrectamente los anticuerpos únicamente por características funcionales y resultados a alcanzar como constantes de asociación, velocidad de disociación y efecto técnico de enlazamiento (ver reivindicaciones 6-9, 11-13) en lugar de definirlos mediante sus características estructurales ligadas con dichas funciones y efectos asociados.

Adicionalmente se demostró que en la reivindicación 1 existen definiciones opcionales de dos secuencias de cadena ligera variable (SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 14) que por simple definición son diferentes entre sí y no corresponden a la misma materia, hecho que distrae al lector de la verdadera materia objetivo de la solicitud de patente.

Por otra parte es importante reconocer que la solicitud no obedece a un único concepto inventivo, ya que cada una de las múltiples variaciones, combinaciones y permutaciones de las estructuras de los dominios, dan lugar a diferentes moléculas con unas funciones y actividades específicas particulares en los mismos, lo que cambia sus características. Cada molécula definida por una única estructura correspondería a un concepto inventivo.

Adicionalmente a lo anterior, la solicitud incumple con lo establecido por el Artículo 20 literal d que establece que no serán patentables: *“los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Esto debido a que en sus reivindicaciones 19 – 29, se reclama un método para tratar a un mamífero, hecho además que no es producto ni procedimiento y que por consiguiente tampoco aporta la debida aplicación industrial.

II. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD

Con relación al estado de la técnica se identificó el siguiente documento que afecta de forma contundente los requisitos de patentabilidad:

- ✓ La publicación **WO 2004/050683 A2** *“Antibodies Directed to Tumor Necrosis Factor and Uses Thereof”* (Abgenix Inc) del 17 de junio de 2004.

De acuerdo a este documento su pertinencia radica en que describe diferentes anticuerpos neutralizantes anti-TNF alfa siendo un carácter decisorio su afinidad al TNF alfa de humano y macaco por su potencia y neutralización in vivo e in vitro. Adicionalmente, como

ya se observó, éste documento anterior enseña el uso terapéutico de los anticuerpos anti-TNFalfa, por ejemplo en el tratamiento de artritis o cáncer, datos que incluso son reivindicados por la solicitud en trámite.

Carencia De Nivel Inventivo

LA solicitud no cumple con lo dispuesto por el Artículo 18 de la Decisión 486 por tanto cualquier técnico medio en la materia habría llegado a obtener un anticuerpo con cambios en residuos de aminoácidos en CDRs con la misma funcionalidad de unirse al mismo antígeno TNF-alfa, sin que exista un efecto técnico ventajoso que supere de forma sorprendente los efectos logrados anteriormente.

Ahora bien, otro documento de especial importancia para demostrar la ausencia de nivel inventivo de la solicitud corresponde a **WO 97/29131 de Jochen Salfeld et al.**, ya que describe diferentes anticuerpos neutralizantes humanos anti-TNF alfa, como por ejemplo el anticuerpo D2E7, que corresponde al principio activo de la molécula ADALIMUMAB.

El citado documento realiza la caracterización de la afinidad *in vitro* e *in vivo* de la potencia de neutralización sobre el TNF-alfa, así como del efecto terapéutico del anticuerpo en modelos murinos transgénicos que padecen artritis.

Detailed Description of the Invention

This invention pertains to isolated human antibodies, or antigen-binding portions
 15 thereof, that bind to human TNF α with high affinity, a low off rate and high neutralizing capacity. Various aspects of the invention relate to antibodies and antibody fragments, and pharmaceutical compositions thereof, as well as nucleic acids, recombinant expression vectors and host cells for making such antibodies and fragments. Methods of using the antibodies of the invention to detect human TNF α or to inhibit human TNF α
 20 activity, either *in vitro* or *in vivo*, are also encompassed by the invention.

Igualmente es importante observar que las características técnicas estructurales de los anticuerpos obedecen a una misma formula de anticuerpos anti-TNF alfa, donde es habitual y rutinario en la técnica realizar sustituciones sobre los residuos de aminoácidos en las cadenas CDRs con el fin de modificar sus características de afinidad, actividad y seguridad. Así pues desde 1997 se observa la existencia de anticuerpos anti-TNF-alfa para el tratamiento de enfermedades bajo las mismas modificaciones empleadas por la solicitud, con la única diferencia de la selección de secuencias variantes CDRs como se observa a continuación (ver Pagina 16 documento Jochen Salfeld et al.):

In still other embodiments, the invention provides an isolated human antibody, or an antigen-binding portions thereof, having D2E7-related VL and VH CDR3 domains,
 20 for example, antibodies, or antigen-binding portions thereof, with a light chain variable region (LCVR) having a CDR3 domain comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID
 25 NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25 and SEQ ID NO: 26 or with a heavy chain variable region (HCVR) having a CDR3 domain comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 and SEQ ID NO: 35.

El mencionado documento no solo resuelve el mismo problema técnico empelando el mismo modelo de anticuerpo así como su función, y el desarrollo de los habituales cambios en los CDRs sino que presenta ventajas sobre la actividad superiores a la de la solicitud en estudio tal como se puede ver en la tabla 7 que aporta los datos de neutralización del TNF-alfa:

Table 7: Neutralization of TNF α -Induced L929 Cytotoxicity

<u>VH</u>	<u>VL</u>	<u>Structure</u>	<u>IC₅₀, M</u>
D2E7	D2E7	scFv	1.1×10^{-10}
D2E7	D2E7	IgG4	4.7×10^{-11}
2SD4	2SD4	scFv/IgG1/IgG4	3.0×10^{-7}

Teniendo en cuenta las unidades en nanomolar los datos de la tabla 7 corresponderían a:

VH	VL	Structure	IC ₅₀ , nM
D2E7	D2E7	scFv	0.11
D2E7	D2E7	IgG4	0.047

Mientras tanto, los resultados de la solicitud en estudio aportan datos similares bajo la misma prueba de neutralización tanto para anticuerpos humanos como de macaco, lo cual es provisto en la Tabla 34 Ejemplo 3.

3.2 TNF neutralization potency of TNF antibodies by L929 bioassay

5 Table 34

IgG Name	hu TNF neutralization IC₅₀ (nM)	rhesus TNF neutralization IC₅₀ (nM)
hMAK199-AM1	0.054	0.012
hMAK199-AM2	0.029	0.010
hMAK199-AM3	0.051	0.019
hMAK199-AM4	0.028	0.005
hMAK199-AM5	0.087	0.020
hMAK199-AM6	0.033	0.004
hMAK199-AM7	0.095	0.051
hMAK199-AM8	0.247	0.204
hMAK199-AM9	0.163	0.089
hMAK199-AM10	0.048	0.034

Así las cosas, es evidente que no existe un salto cualitativo ni cuantitativo sobre el estado de la técnica siendo obvio que ambos anticuerpos resuelven el mismo problema técnico y

más aún teniendo en cuenta que el documento WO97/29131 fue publicado una década antes que la solicitud en estudio.

Por lo tanto, la solicitud no demuestra ventajas en las propiedades funcionales particulares asociadas a los anticuerpos descritos sobre aquellos del estado de la técnica, entendiendo que únicamente existe soporte para un anticuerpo anti-TNF-alfa humano que comprende una cadena pesada (VH) con la secuencia SEQ ID NO: 22 y que comprende la cadena ligera (VL) con secuencia SEQ ID NO: 23.

En conclusión, los anticuerpos reclamados por la solicitud pretendida no involucran nivel inventivo en tanto que los cambios reclamados no son suficientes para considerar un efecto técnico sorprendente sobre los mismos del estado de la técnica.

Se solicita a la oficina considerar que tanto las reivindicaciones de producto, como las de método o proceso en la solicitud pretendida no cumplen con los requisitos de novedad y/o nivel inventivo, según las disposiciones de la Decisión 486.

III. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, las siguientes:

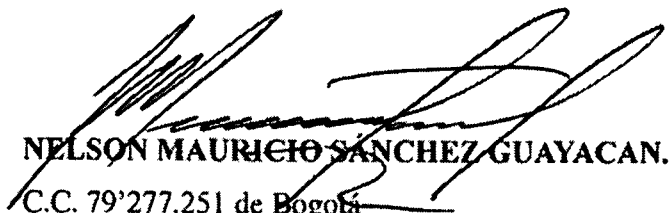
1. El documento WO 2004/050683 A2 “*Antibodies Directed to Tumor Necrosis Factor and Uses Thereof*” (Abgenix Inc) del 17 de junio de 2004.

2. La publicación WO 97/29131 titulada "*Human Antibodies That Bind Human TNFa*" (Esbatech, An Alcon Biomedical Research Unit Llc), del 31 de diciembre de 2008.

IV. NOTIFICACIONES

Recibiré las notificaciones a que haya lugar en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 69 No. 98ª-11 Piso 6 Tel. 6734340 Ext 2023 Fax 3770121 de esta ciudad.

Señor Superintendente,



NELSON MAURICIO SÁNCHEZ GUAYACAN.
C.C. 79'277.251 de Bogotá
Representante Legal de VITALIS S.A.C.I.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/050683 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **C07K**
- (21) International Application Number:
PCT/US2003/038281
- (22) International Filing Date: 2 December 2003 (02.12.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/430,729 2 December 2002 (02.12.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **AB-GENIX, INC.** [US/US]; 6701 Kaiser Drive, Fremont, CA 94555 (US).

[US/US]; 135 Red Cedar Lane, Union City, CA 94587 (US). **KLAKAMP, Scott** [US/US]; 1160 Chopin Terrace, #301, Fremont, CA 94538 (US). **HAAK-FRENDSCHO, Mary** [US/US]; 8472 Willow Place, Newark, CA 94560 (US). **RATHANASWAMI, Palaniswami** [CA/CA]; 7878 French Street, Vancouver, British Columbia V6P 4V7 (CA). **PIGOTT, Craig** [CA/CA]; 3941 W. 12th Avenue, Vancouver, British Columbia V6E 1M1 (CA). **LIANG, Meina, L.** [US/US]; 115 Glasgow Circle, Danville, CA 94526 (US). **LEE, Rozanne** [US/US]; 35202 Severn Drive, Newark, CA 94560 (US). **MANCHULENCHO, Kathy** [/]; *. **FAGGIONI, Raffaella** [IT/US]; 634 Windmill Lane, Pleasanton, CA 94566 (US). **SENALDI, Giorgio** [IT/US]; 6534-F Cottonwood Circle, Dublin, CA 94568 (US). **QIAOJUAN, Jane, Su** [/]; *.

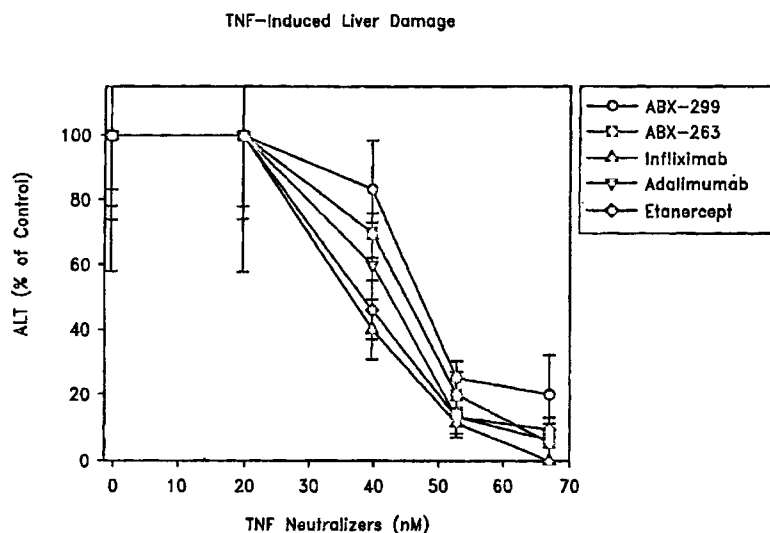
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **BABCOOK, John, S.** [CA/CA]; 4480 West 12th Avenue, Vancouver, British Columbia V6R 2R2 (CA). **KANG, Jaspal, S.** [CA/CA]; 16727 109 Avenue, Surrey, British Columbia V4N 5H6 (CA). **FOORD, Orit** [US/US]; 712 Cayman Lane, Foster City, CA 94404 (US). **GREEN, Larry** [US/US]; 464 Hill Street, San Francisco, CA 94144 (US). **FENG, Xiao**

(74) Agent: **FULLER, Michael, L.**; Knobbe, Martens, Olson & Bear, LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, EG, ES, FI (utility model), FI, GB,

[Continued on next page]

(54) Title: ANTIBODIES DIRECTED TO TUMOR NECROSIS FACTOR AND USES THEREOF



(57) Abstract: Antibodies directed to the antigen TNF α and uses of such antibodies. In particular, fully human monoclonal antibodies directed to the antigen TNF α . Nucleotide sequences encoding, and amino acid sequences comprising, heavy and light chain immunoglobulin molecules, particularly sequences corresponding to contiguous heavy and light chain sequences spanning the framework regions and/or complementarity determining regions (CDR's), specifically from FR1 through FR4 or CDR1 through CDR3. Hybridomas or other cell lines expressing such immunoglobulin molecules and monoclonal antibodies.

WO 2004/050683 A2



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07K 16/24, C12N 15/13, 15/64, 5/10, 1/21, A61K 39/395, G01N 33/68		A1	(11) International Publication Number: WO 97/29131 (43) International Publication Date: 14 August 1997 (14.08.97)
(21) International Application Number: PCT/US97/02219 (22) International Filing Date: 10 February 1997 (10.02.97) (30) Priority Data: 08/599,226 9 February 1996 (09.02.96) US 60/031,476 25 November 1996 (25.11.96) US (60) Parent Applications or Grants (63) Related by Continuation US 08/599,226 (CIP) Filed on 9 February 1996 (09.02.96) US 60/031,476 (CIP) Filed on 25 November 1996 (25.11.96) (71) Applicant (for all designated States except US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Bosch-Strasse 38, D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Inventors; and (75) Inventor/Applicants (for US only): SALFELD, Jochen, G. [DE/US]; 177 Old Westboro Road, North Grafton, MA 01536 (US). ALLEN, Deborah, J. [GB/GB]; 143a Shel- bourne Road, London N17 9YD (GB). KAYMAKALAN, Zehra [TR/US]; 4 Piccadilly Way, Westboro, MA 01581			(US). LABKOVSKY, Boris [US/US]; Apartment 532, 1630 Worcester Road, Framingham, MA 01701 (US). MANKOVICH, John, A. [US/US]; 416 Lowell Street, Andover, MA 01810 (US). MCGUINNESS, Brian, T. [GB/GB]; 22 The Lane, Hauxton, Cambridge CB2 5HP (GB). ROBERTS, Andrew, J. [GB/GB]; 15 Cavendish Road, Cambridge CB1 3AE (GB). SAKORAFAS, Paul [US/US]; 6114 Arbor Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US). HOOGENBOOM, Hendricus, R., J., M. [NL/BE]; Muggen- straat 45, Bus 12, B-3500 Hasselt (BE). SCHOENHAUT, David [US/US]; 55 East Ninth Street, Clifton, NJ 07011 (US). VAUGHAN, Tristan, J. [GB/GB]; 9 Villa Road, Impington, Cambridge CB4 4NZ (GB). WHITE, Michael [US/US]; 30 Angelica Drive, Framingham, MA 01701 (US). WILTON, Alison, J. [GB/GB]; 46 Huntingdon Road, Cambridge CB3 0HH (GB). (74) Agents: DECONTI, Giulio, A., Jr. et al.; Lahive & Cockfield L.L.P., 60 State Street, Boston, MA 02109 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.
(54) Title: HUMAN ANTIBODIES THAT BIND HUMAN TNFα			
(57) Abstract			
Human antibodies, preferably recombinant human antibodies, that specifically bind to human tumor necrosis factor α (hTNFα) are disclosed. These antibodies have high affinity for hTNFα (e.g., $K_d \approx 10^{-6}$ M or less), a slow off rate for hTNFα dissociation (e.g., $K_{off} \approx 10^{-3} \text{sec}^{-1}$ or less) and neutralize hTNFα activity <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>. An antibody of the invention can be a full-length antibody or an antigen-binding portion thereof. The antibodies, or antibody portions, of the invention are useful for detecting hTNFα and for inhibiting hTNFα activity, e.g., in a human subject suffering from a disorder in which hTNFα activity is detrimental. Nucleic acids, vectors and host cells for expressing the recombinant human antibodies of the invention, and methods of synthesizing the recombinant human antibodies, are also encompassed by the invention.			