

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 449

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-011137- -00008-0000

Fecha: 2014-11-12 16:42:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8

Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTIGENO DE TNF-ALFA CON UNIÓN A FcRn INCREMENTADA".-Clase C07K 16/24.-Expediente número 14-011.137.-

1. Me refiero a los Oficios N° 9929 y 9930 expedidos por ese Despacho, los cuales fueron notificados por fijación en lista el 19 de Agosto de 2014.

2. Con el fin de responder a las oposiciones de concesión de la patente de invención en cuestión, las cuales fueron presentadas por las sociedades **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.** y **VITALIS S.A. C.I.** ante la Superintendencia de Industria y Comercio el 9 de Mayo, atentamente me permito presentar ante ese Despacho una serie de modificaciones en el capítulo reivindicatorio, así como una serie de argumentos técnicos mediante los cuales se desvirtúan completamente los alegatos presentados por dichas sociedades opositoras.

3. **MODIFICACIONES REALIZADAS EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Inicialmente me permito señalar que el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por 15 reivindicaciones cuyo sustento en el capítulo actualmente presentado se analiza a continuación:

- La nueva reivindicación 1 encuentra pleno sustento en las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas; y,

- Las nuevas reivindicaciones 2 a 15 corresponden básicamente a las reivindicaciones 6 y 8 a 20 actualmente presentadas, respectivamente.

De lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. OPOSICIÓN INTERPUESTA FRENTE A LA NOVEDAD Y EL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE INVENCION

En el documento de oposición presentado por la sociedad Lafrancol S.A. se aduce una supuesta falta de novedad y de nivel inventivo de la materia contenida en la presente solicitud de patente.

En este sentido, el Doctor Parra Murillo argumenta lo siguiente:

"...es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a proteínas de unión de antígeno que se unen específicamente a TNF-alfa, donde se incluyen variantes de anticuerpos anti-TNF, tales como Adalimumab, útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio."

Con respecto a lo anterior, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- Es claro que la oposición interpuesta por la sociedad Lafrancol S.A. no muestra ningún tipo de argumento soportado técnicamente para desvirtuar la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

En efecto, el señor Parra Murillo se limita exclusivamente a manifestar que *"las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a proteínas de unión de antígeno que se unen específicamente a TNF-alfa, donde se incluyen variantes de anticuerpos anti-TNF, tales como Adalimumab, útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica"*.

- En conexión con el punto anterior, considero de gran importancia señalar que el opositor de ninguna manera muestra en su escrito un análisis técnico que demuestre que las proteínas de unión a antígeno reveladas en la presente invención ya eran conocidas en el arte previo o que son evidentes a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

Visto lo anterior, y teniendo en cuenta que no existen argumentos técnicos claros a lo largo del documento presentado por el señor Parra Murillo para desvirtuar la patentabilidad de la solicitud de patente en cuestión, tan sólo me permito manifestar ante ese Despacho que las proteínas de unión a antígeno reveladas en la presente invención son nuevas e inventivas porque los documentos que conforman el estado de la técnica anterior de ninguna manera enseñan o sugieren tales proteínas, así como tampoco su actividad farmacológica, tal como podrá comprobar ese Despacho por medio del examen de patentabilidad que lleve a cabo próximamente.

5. OPOSICIÓN INTERPUESTA FRENTE A LA PATENTABILIDAD DE LAS COMBINACIONES REVELADAS EN LA PRESENTE INVENCION

De otro lado, considero de gran importancia señalar que la sociedad Lafrancol S.A. argumenta lo siguiente en relación con las composiciones reveladas en la presente solicitud:

"Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Adalimumab, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dicha molécula con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Adalimumab se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo obtuvo derecho patentario concedido por Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y

por Estados Unidos de América, **No. WO 9729131 y US 6090382** (Años 1997 y 2000) respectivamente.

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre composiciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia."

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito señalar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión se encuentra claramente dirigida a proteger una proteína de unión a antígeno la cual se une específicamente a TNF-alfa y comprende:

- (i) CDRH1 (SEQ ID NO: 27), CDRH2 (SEQ ID NO: 28), CDRH3 (SEQ ID No: 29), CDRL1 (SEQ ID NO: 30), CDRL2 (SEQ ID NO: 31), y CDRL3 (SEQ ID NO: 32); y,
- (ii) Una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 de humano que comprende una o más sustituciones de aminoácido con relación al dominio constante de IgG1 de humano, donde el residuo 252 es una sustitución de Met con Tir, el residuo 254 es una sustitución de Ser con Thr, y el residuo 256 es una sustitución Thr con Glu.

Ahora bien, tal como será comprobado por ese Despacho a partir del examen de patentabilidad que lleve a cabo, las proteínas de unión a antígeno reivindicadas por el solicitante son nuevas e inventivas a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica anterior, razón por la cual cualquier composición que comprenda dichos proteínas también será novedosa e inventiva, sin importar que los demás elementos de tal composición sean conocidos en el arte previo.

Visto lo anterior, me permito señalar que los documentos presentados por el opositor para demostrar que en el estado de la técnica ya se conocían sustancias como Adalimumab, carecen de toda relevancia porque el solicitante de la invención en cuestión en ningún momento ha pretendido proteger tales sustancias *per se*.

11
3

6. OPOSICIÓN INTERPUESTA CON BASE EN LAS ENSEÑANZAS DE DOCUMENTOS DEL ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Por último, las sociedades Lafrancol S.A. y Vitalis S.A.C.I. mencionan en sus escritos de oposición el documento US 2009/163699 (D1), señalando que la solicitud de patente en cuestión carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención con base en las enseñanzas de dicho documento.

Con respecto a lo anterior, me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones Técnicas:

- El documento US 2009/163699 mencionado por las Sociedades Lafrancol S.A. y Vitalis S.A.C.I. corresponde exactamente al primer documento mencionado en el Reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad expedido por la Oficina Europea de Patentes actuando como Oficina Internacional;
- Las proteínas de unión a antígeno reveladas en la presente invención y aquellas divulgadas en el documento D1 difieren en la secuencia de la región Fc, específicamente en la presencia de tres mutaciones específicas en las posiciones 252 (Tirosina), 254 (Treonina) y 256 (Ácido glutámico), donde dichas diferencias permiten lograr una unión mejorada al receptor FcRn y/o una vida media mejorada (las mutaciones realizadas se nombran en la solicitud de patente en cuestión como mutaciones 'YTE').
- Ahora bien, antes de la fecha de publicación del documento de prioridad reivindicado en la presente invención, en el estado de la técnica se conocían una serie de mecanismos probados con el objetivo de incrementar la vida media de los anticuerpos, entre los que se incluyen: i) la pegilación o unión a albúmina sérica humana para incrementar el tamaño del anticuerpo y evadir de esta manera los procesos mediante los cuales los anticuerpos son eliminados del organismo, ii) La inserción de residuos de histidina dentro de las CDR's para generar una unión dependiente del pH y mejorar la recirculación y el reciclado de los anticuerpos, y iii) Introducir mutaciones en la región Fc de los anticuerpos para incrementar su capacidad de enlazarse al receptor FcRn.
- Con base en lo anterior es claro que la primera tarea de la persona medianamente versada en la materia enfrentada al objetivo técnico de desarrollar un mecanismo alternativo para incrementar la vida media de un anticuerpo anti-TNF alfa específico, era la de seleccionar la estrategia de incorporar mutaciones en la región Fc dentro de las múltiples estrategias conocidas para mejorar la vida media de un anticuerpo.

- Una vez superada la primera tarea, resulta de gran importancia tener en cuenta que la región involucrada en la unión a FcRn se encuentra entre los dominios CH₂ y CH₃, esto es, corresponde a una región de más de 216 residuos de amino ácidos, de manera que si una persona medianamente versada en la materia decidiera realizar una única mutación en dicha región del dominio Fc tendría que enfrentarse a un poco más de 4500 posibles variantes. Ahora, si dicha persona medianamente versada decidiera realizar dos o más mutaciones, el número de posibilidades aumentaría exponencialmente.

Debido a lo anterior y contrario a lo afirmado por los señores Opositores, el desarrollo de proteínas de unión a antígeno con tres mutaciones específicas en la secuencia de la región Fc de ninguna manera resulta un trabajo de rutina o una actividad obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Ahora bien, en relación específica con las enseñanzas del documento D1 me permito señalar lo siguiente:

- La Figura 4 de dicha anterioridad divulga las secuencias de cadena variable pesada y ligera de un anticuerpo anti-TNF alfa, las cuales son las mismas que aquellas del anticuerpo de la presente invención;
- Por su parte, la Figura 5 de D1 ejemplifica 6 secuencias en las que la región variable del anticuerpo anti-TNF hace parte de una cadena pesada completa y ha padecido ciertas mutaciones introducidas en la región Fc.

En efecto, dichas secuencias ejemplifican las siguientes mutaciones:

Sobre IgG1 backbone → 259I/308F; y 434S/428L

Sobre IgG2 backbone → 434S; y 434S/428L

Sobre Hybrid IgG1 backbone → 434S; y 434S/428L

De lo anterior es claro que para los autores del documento D1 existía un fuerte interés por la posición 434, ya sea como única posición de mutación o combinada con la posición 428. Sin embargo, en dicha anterioridad de ninguna manera se mencionan y mucho menos se sugieren posibles mutaciones en las posiciones 252, 254 y 256.

- 4
- Por su parte, la Figura 12 de D1 divulga variantes adicionales sobre el anticuerpo anti-TNF, específicamente 20 variantes diferentes de las cuales 4 fueron probadas sobre el isótopo IgG1. Dentro de dichas variantes se incluyen tres mutaciones dobles y una mutación triple: V259I/V308F; M428L/N434S; G236R/L328L; y V259I/V308F/M428L.

De lo anterior es claro nuevamente que en D1 no se enseñan y tampoco se sugieren mutaciones en las posiciones 252Y, 254T y 256E para un anticuerpo anti-TNF, y por lo tanto la persona medianamente versada en la materia de ninguna manera se vería motivada a partir de las enseñanzas del documento D1 para realizar la combinación específica de mutaciones de acuerdo con lo revelado en la solicitud de patente en cuestión.

- Sumado a lo anterior, es claro que en el documento D1 también se divulgan datos para un importante número de mutaciones sencillas, dobles y triples realizadas sobre blancos diferentes, incluyendo por ejemplo un anticuerpo VEGF y un anticuerpo IgE, así como también tiene en cuenta los diferentes isótopos de IgG 1 e IgG2, los cuales, tal y como allí mismo se afirma "...*tienen propiedades físicas, biológicas y clínicas únicas*".
- Así, como parte de dicho importante número de enseñanzas, la única referencia hecha en D1 con respecto a las mutaciones reveladas en la presente invención está relacionada con blancos diferentes, tales como Avastin (también conocido como anticuerpo VEGF).

En efecto, la Figura 6 muestra 4 combinaciones específicas de mutaciones que fueron aplicadas a Avastin, divulgando que en todos los casos la modificación realizada sobre la región Fc no generó efecto alguno sobre la capacidad de Avastin para enlazar a su blanco, con la excepción de la mutación 'YTE', la cual causó un ligero decrecimiento en su capacidad de unión en comparación con Avastin tipo salvaje o con mutaciones diferentes.

A partir de lo anterior es claro entonces que la persona medianamente versada en la materia encontraría en las enseñanzas de D1 indicios técnicos serios para descartar las mutaciones 'YTE' al momento de modificar un anticuerpo, tendiendo entonces a realizar otro tipo de mutaciones.

- Ahora bien, tan solo en gracia de discusión, al asumir que la persona medianamente versada en la materia ignora los inconvenientes de incorporar las mutaciones 'YTE' en anticuerpos de acuerdo con las enseñanzas del estado de la técnica anterior, en la Figura 9 puede observarse que dicha mutación triple tan sólo incrementa la capacidad de enlace 11 veces, mientras que varias mutaciones dobles allí enseñadas incrementan dicha capacidad por cerca de 61 veces (en efecto, 23 combinaciones diferentes divulgadas en D1 funcionaron mejor que las mutaciones 'YTE').
- Visto lo anterior, la pregunta que surge es: Conociendo que la mutación 'YTE' no es óptima de acuerdo con las enseñanzas del documento D1 para incrementar la unión a FcRN, e incluso sabiendo que tales mutaciones pueden disminuir la capacidad de unión al antígeno, ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a incluirlas como parte de una nueva proteína de unión a antígeno que se une específicamente a TNF-alfa?

La respuesta a dicha pregunta es que la persona medianamente versada en la materia no encontraría en el arte previo indicaciones técnicas que le sugieran que las proteínas de unión específicas reveladas en la presente invención permiten lograr una unión mejorada al receptor FcRn y/o una vida media mejorada, hecho que demuestra el inequívoco carácter inventivo de la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas del estado de la técnica anterior, incluyendo el documento US 2009/163699.

7. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con lo expuesto en el presente memorial, es absolutamente claro que se han desvirtuado de manera contundente los argumentos expuestos por las sociedades **LafrancoI S.A.S** y **Vitalis S.A.C.I.** en los documentos de oposición presentados ante la Superintendencia de Industria y Comercio para solicitar la negación del beneficio de patente para la solicitud en cuestión.

8. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- i) Recibo número 14-118585, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- ii) Nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 15 reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado ante ese Despacho.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

9. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundadas las oposiciones presentadas por las sociedades **LAFRANCOL S.A.S y VITALIS S.A. C.I.**, estudiar la presente solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión a antígeno la cual se une específicamente a TNF-alfa que comprende:

(i) CDRH1 (SEQ ID NO: 27), CDRH2 (SEQ ID NO: 28), CDRH3 (SEQ ID No: 29), CDRL1 (SEQ ID NO: 30), CDRL2 (SEQ ID NO: 31), y CDRL3 (SEQ ID NO: 32); y

(ii) una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 de humano que comprende una o más sustituciones de aminoácido con relación al dominio constante de IgG1 de humano, donde el residuo 252 es una sustitución de Met con Tir, el residuo 254 es una sustitución de Ser con Thr, y el residuo 256 es una sustitución Thr con Glu.

2. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 1, en donde el dominio constante de IgG1 de humano tiene la secuencia de SEQ ID No. 13 antes que se introduzcan las sustituciones de aminoácido.

3. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde la proteína de unión a antígeno se administra a los pacientes en una sola dosis entre aproximadamente 35 hasta aproximadamente 45 mg en un intervalo de cuatro a ocho semanas.

4. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 3, en donde la proteína de unión a antígeno se administra a los pacientes por vía subcutánea como una dosis individual de 40 mg no más de una vez cada cuatro semanas.

5. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde la proteína de unión a antígeno se administra a los pacientes por vía subcutánea como una dosis individual de 40 mg no más de una vez cada ocho semanas.

6. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tiempo de vida media de la proteína de unión a antígeno está incrementado 2 veces, 3 veces, 4 veces o 5 veces en comparación con la IgG nativa.

7. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde la administración de la proteína de unión a antígeno no más de una vez cada cuatro semanas en los pacientes logra la concentración media mínima en estado constante en la población de pacientes de entre aproximadamente 4 $\mu\text{g/ml}$ hasta aproximadamente 7 $\mu\text{g/ml}$.
8. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con la reivindicación 7, en donde la concentración media mínima en estado constante está entre aproximadamente 5 $\mu\text{g/ml}$ hasta aproximadamente 6 $\mu\text{g/ml}$.
9. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la depuración de la proteína de unión a antígeno es de aproximadamente 2 ml/h hasta aproximadamente 4 ml/h.
10. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquier reivindicación precedente, que comprende un dominio constante como el mostrado en SEQ ID No: 7.
11. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la proteína de unión a antígeno es un anticuerpo.
12. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la proteína de unión a antígeno es para administrarse con metotrexato, de preferencia en donde la proteína de unión a antígeno se administra para el tratamiento de artritis reumatoide.
13. Una proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende la secuencia de la cadena pesada como la que se muestra en SEQ ID No 5 opcionalmente con una secuencia de la cadena ligera como la que se muestra en SEQ ID No: 2.
14. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótido que codifica para la proteína de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
15. Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 14.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 118585

Bogotá D.C., Noviembre 06 de 2014 - 16:16:32

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12252	03/02/2014		546.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-011137- -00008-0000

Fecha: 2014-11-12 16:42:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 6 de 2014 - 16:16:33