

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116888-00008-0000

Fecha: 2013-05-27 16:22:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en
Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS CONTRA INTERLEUQUINA-
18 HUMANIZADOS MODIFICADOS".-Clase C07K 16/24.-
Expediente número 08-116.888-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 15 de Enero de 2013, así como a mi solicitud de plazo de 8 de Abril de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio **No. 187**, respecto al nivel inventivo de la solicitud en cuestión, me permito dirigir su atención a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador afirma que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de altura inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO 0056771 A1 (D1)** y Alberts B. et al, ***Molecular Biology of the Cell, 3ra Edición, 1983, Capítulo 3: Macromolecules, Structure, shape, and information: The equilibrium constant is a measure of the strength of an interaction between two molecules, pág. 96, (D2).***

Con relación a la reivindicación 1, el señor Examinador afirma que el documento D1 divulga el anticuerpo de rata 2C10 contra interleuquina 18, el cual posee las mismas CDRs que el anticuerpo de la invención.

Sin embargo, señala que la diferencia entre el anticuerpo definido en la reivindicación 1 y el divulgado en el documento D1 se establece mediante el porcentaje de identidad entre las secuencias de la región variable, específicamente para la región variable de cadena ligera es del 80.4% y para la región variable de cadena pesada es de 80.16%

Sumado a esto, ese Despacho manifiesta que no se observa un efecto inesperado como consecuencia de las diferencias entre las secuencias de dichas cadenas, toda vez que tanto el anticuerpo del documento D1 como el de la invención se unen al mismo antígeno en el mismo epítotope y con una afinidad que no es claramente mayor.

Por otra parte, esa Oficina manifiesta que el documento D2 enseña que la constante de afinidad es empleada como una medida de la fuerza de enlace entre dos moléculas (Pág. 96) entre más grande sea el valor, mayor es la fuerza de enlace, y para la constante de disociación, entre más pequeño sea el valor, mayor es la fuerza de enlace.

A lo ya mencionado el señor Examinador añade que según los datos de la Tabla 6 de la solicitud, la Ka para el anticuerpo H1L2 al ser menor que la Ka para la quimera 2C10, a 25 y 37 °C, muestra que la fuerza de enlace no se ve afectada de manera positiva y no representa ninguna ventaja sobre los anticuerpos que ya se conocían, afirmando también que no se considera que los valores de la Kd a 25 y 37 °C tengan una diferencia considerable sobre los valores para la quimera.

En consecuencia, el señor Examinador afirma que *"una persona del oficio normalmente versada en la materia, esperaría que con ligeras modificaciones a las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo divulgado en el documento D1, se obtengan anticuerpos con afinidades similares a las del anticuerpo 2C10 o al quimérico, según se puede establecer por las enseñanzas del documento D2, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."*

En conexión con lo anterior ese Despacho afirma que las reivindicaciones 2 a 7 no poseen ninguna característica técnica adicional y por lo tanto tampoco serían inventivas.

Por otra parte, con relación a la reivindicación 8 el señor Examinador señala que el documento D1 divulga un procedimiento para la producción de un anticuerpo en donde la única diferencia estaría relacionada con los porcentajes de

identidad de las secuencias de la región variable de los anticuerpos obtenidos por cada método. Sin embargo el señor Examinador señala que no se observa un efecto técnico inesperado como consecuencia de las diferencias entre las secuencias de dichas cadenas.

Así la cosas, ese Despacho concluye que una persona del oficio normalmente versada en la materia, esperaría que siguiendo el procedimiento divulgado en D1 para la obtención del anticuerpo reivindicado en la presente solicitud, se puedan obtener resultados equivalentes a los obtenidos con el anticuerpo de D1, llegando así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar que el anticuerpo objeto de la presente solicitud y su método de preparación son inventivos frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas.

Para comenzar me permito indicar que la persona versada en la materia reconocerá que el documento D2 es una referencia muy general que por sí misma no permitiría obtener de ninguna manera el anticuerpo específico reclamado por la reivindicación 1 ni el procedimiento para obtención del mismo que se reclama en la reivindicación 8 de la presente solicitud toda vez que D2 solo divulga que la constante de afinidad es empleada como una medida de la fuerza de enlace entre dos moléculas. Así las cosas es evidente que el anticuerpo de la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes 2 a 7 son inventivas frente a las enseñanzas de D2, al igual que el procedimiento de producción de la reivindicación 8 mediante el cual se obtiene el anticuerpo novedoso e inventivo de la reivindicación 1.

Ahora bien, con relación al documento D1 me permito manifestar que contrario a lo afirmado por el señor Examinador, las características técnicas del anticuerpo objeto de la reivindicación 1, que específicamente son la región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de SEC ID No. 11 y la región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de SEC ID No. 15, en efecto le confieren al anticuerpo en cuestión ventajas técnicas que resultan inesperadas a partir de las revelaciones y enseñanzas del documento D1, las cuales me permito exponer a continuación:

- Una ventaja técnica del anticuerpo objeto de la reivindicación 1 frente al anticuerpo de D1 es que **el anticuerpo objeto de la invención es un anticuerpo anti IL-18 humana con inmunogenicidad humana reducida en**

comparación con el anticuerpo progenitor 2C10 de rata sin la pérdida de afinidad/eficacia.

A este respecto considero relevante señalar que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado reclama un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada humanizada específica de SEC ID No. 11 y una región variable de cadena ligera humanizada específica de SEC ID No. 15, y a partir de los Ejemplos de la descripción es claro que dicho **anticuerpo humanizado (H1L2) reclamado por la presente solicitud tiene especificidad para IL-18 humana a la par con el anticuerpo progenitor de rata, es decir que el proceso de humanización no ha alterado significativamente la afinidad y eficacia de unión del anticuerpo, sin embargo, ventajosamente el anticuerpo humanizado reclamado también tiene una inmunogenicidad extremadamente reducida cuando se administra a humanos en comparación con el anticuerpo progenitor.**

- Otra ventaja técnica del anticuerpo reclamado por la presente solicitud frente a los anticuerpos de D1 es la mejora en la temperatura de fusión que tiene el anticuerpo reclamado por la invención en cuestión (véase la Tabla 16 y las revelaciones de las páginas 77 a 79 de la descripción).

La mejora en la temperatura de fusión del anticuerpo reclamado podría ser atribuida al dominio Fv de H1L2 ya que los anticuerpos quimérico y humanizado de 2C10 comprenden el mismo dominio constante humano.

Por lo tanto es claro que **los anticuerpos reclamados por la solicitud en cuestión que poseen un dominio Fv formado por las SEQ 11 y 15 (H1L2) proporcionan una mejora de la estabilidad térmica que va más allá de la estabilidad (intrínseca) del punto de referencia proporcionada por el dominio Fv de rata 2C10, lo que representa otra ventaja técnica del anticuerpo reclamado por la invención que resulta inesperada a partir de D1.**

En conexión con lo anterior, 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 patente¹:

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

"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.

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."

Por lo tanto, los anticuerpos objeto de la reivindicación 1 actualmente presentada son inventivos frente a los documentos D1 y D2 y su combinación, toda vez que a partir de sus enseñanzas "no salta a la vista de manera clara y directa" un anticuerpo humanizado contra IL-18 que comprenda específicamente una región variable de cadena pesada como se establece en la SEC ID No. 11 y una región variable de cadena ligera como se establece en la SEC ID No. 15, tal como el anticuerpo reclamado en la reivindicación 1 de la presente solicitud; ni a partir de las enseñanzas de D1 y D2 y su combinación se podría tener "certeza clara y manifiesta" que dicho anticuerpo objeto de la invención, cuyo dominio Fv está formado específicamente por las SEQ 11 y 15, tendrían inmunogenicidad humana reducida en comparación con el anticuerpo progenitor 2C10 de rata sin la pérdida de afinidad/eficacia y que además tendrían una mejora de la estabilidad térmica que va más allá de la estabilidad del punto de referencia (intrínseca) proporcionada por el dominio Fv de rata 2C10.

Del mismo modo, las reivindicaciones 2 a 7 del capítulo reivindicatorio ahora modificado también gozan de altura inventiva frente a las enseñanzas de D1 y D2 toda vez que son reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1. De manera similar el procedimiento de producción de la reivindicación 8 es inventivo frente a las enseñanzas de D1 y D2 toda vez que es el procedimiento mediante el cual se obtiene el anticuerpo novedoso e inventivo de la reivindicación 1.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia objeto del capítulo reivindicatorio ahora modificado de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

4. **CONSIDERACIONES ADICIONALES**

Finalmente, el señor Examinador manifiesta que *"los resultados que se muestran en la presente solicitud no son claros, específicamente, en la tabla 6 de la Pág. 62, en donde se muestran los parámetros cinéticos para el anticuerpo que desea proteger: H1L2 (Pág. 44), las inconsistencias radican principalmente en que al realizar el cálculo de las respectivas KD usando los datos de Ka y Kd, no se obtienen los mismos resultados que se muestran en la tabla."*

En respuesta a este señalamiento, en primer lugar me permito dirigir la atención de ese Despacho al texto que aparece en la página 62 de la descripción de la solicitud debajo de la Tabla 6, el cual dice que *"Los datos son la media de un número de conjuntos de datos separados (n), se muestran la media y la desviación típica, con la desviación típica entre paréntesis."* (Resaltado fuera de texto)

Este texto explica claramente que los números mostrados en la Tabla 6 son los valores de la Ka media, la Kd media y la KD media (en donde n está entre 2 y 6).

Ahora bien, de lo manifestado por el señor Examinador en su concepto técnico antes referenciado se aprecia que el señor Examinador ha utilizado la ecuación estándar $KD = Kd/Ka$ para intentar obtener los valores mostrados en la Tabla 6, sin embargo, **para la persona medianamente versada en la materia será evidente que $KD_{media} \neq Kd_{media} / Ka_{media}$.**

Una forma sencilla de demostrar matemáticamente lo anterior es utilizando las fracciones 1/2, 1/3 y 1/4 como tres valores diferentes de KD para un mismo experimento (es decir $n=3$).

Si tomamos todos los numeradores de los valores anteriores de KD, es decir los números 1, 1 y 1, la media de estos tres números es **1** (lo que quiere decir que 1 sería el valor de Kd que se mostraría en la Tabla 6, es decir el valor de **Kd_{media}**).

De manera similar, si se toman todos los denominadores de los valores anteriores de KD, es decir los números 2, 3 y 4, la media de estos tres números es **3** (lo que quiere decir que 3 sería el valor de Ka que se mostraría en la Tabla 6, es decir el valor de **Ka_{media}**).

Ahora bien, si con los resultados anteriores repetimos el mismo procedimiento realizado por el señor Examinador con los valores mostrados en la Tabla 6, tenemos que estaríamos intentando calcular KD_{media} dividiendo la media de los numeradores, es decir Kd_{media} =1, por la media de los denominadores, es decir Ka_{media}=3. De esta operación tenemos que KD_{media} sería igual a 1/3.

Sin embargo, si tomamos la media de los tres valores individuales de KD (1/2, 1/3 y 1/4), es decir calculamos la verdadera KD_{media}, tenemos que KD_{media} = 0.3611 y para el técnico medio resultará claro que **0.3611 ≠ 1/3**.

Así las cosas resulta evidente porque el señor Examinador no logra obtener los valores de KD mostrados en la Tabla 6 de la descripción de la solicitud que tal como lo explica el texto de la página 62 que acompaña dicha Tabla 6 corresponden a KD_{media}, así como también los valores de Kd y Ka que allí se muestran corresponden a Kd_{media} y Ka_{media}.

A fin de clarificar aún más este asunto, adjunto a este memorial me permito presentar los valores individuales originales a partir de los cuales se obtuvieron los KD_{media}, Kd_{media} y Ka_{media} mostrados en la Tabla 6. Estos datos muestran los valores individuales de KD, Kd y Ka, a partir de los cuales se obtienen los KD_{media}, Kd_{media} y Ka_{media} de la tabla 6 (los cuales también se muestran en el documento adjunto).

Consecuentemente, los resultados experimentales que se muestran en el texto de la descripción de la solicitud son completamente claros y concisos cumpliendo así los requisitos exigidos por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (a) Páginas **1 a 3** de los resultados originales de la cinética de unión de H1L1, H1L2 y H1L3 y 2C10 quimérico a IL-18 humana a 25 y 37°C.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

IL-18 antibodies BIAcore data

Antibody	RUN NUMBER:	Temperature	Analyte	Ka	Kd	KD (pM)
H1L1	T0064 R5	25°C	Hu IL18	3.10E+06	6.59E-05	21.3
	T0067 R1	25°C	Hu IL18	2.52E+06	7.82E-05	31.1
	T0070 R5	25°C	Hu IL18	2.26E+06	8.40E-05	37.1
	T0074 R2	25°C	Hu IL18	2.09E+06	8.97E-05	43.0
Average		25°C	Hu IL18	2.49E+06	7.94E-05	33.1
STD				4.41E+05	1.02E-05	9.3
	T0065 R2	37°C	Hu IL18	9.62E+06	4.42E-04	46.0
	T0067 R1	37°C	Hu IL18	6.30E+06	3.36E-04	53.3
	T0069 R2	37°C	Hu IL18	2.24E+06	3.38E-04	151.0
	T0070 R5	37°C	Hu IL18	4.47E+06	5.26E-04	117.6
	T0074 R2	37°C	Hu IL18	5.71E+06	5.52E-04	96.7
	T0075 R1	37°C	Hu IL18	5.47E+06	5.55E-04	101.4
Average		37°C	Hu IL18	5.64E+06	4.58E-04	94.3
STD				2.42E+06	1.02E-04	39.6

Glaxo Group Limited
Modified humanised anti-interleukin-18 antibodies
Exp. 08-116.888

Antibody	RUN NUMBER:	Temperature	Analyte	Ka	Kd	KD (pM)
H1L2	T0064 R5	25°C	Hu IL18	3.59E+06	3.02E-05	8.4
	T0067 R1	25°C	Hu IL18	3.38E+06	4.22E-05	12.5
	T0070 R5	25°C	Hu IL18	2.55E+06	5.33E-05	20.9
	T0074 R2	25°C	Hu IL18	2.00E+06	4.70E-05	23.4
Average		25°C	Hu IL18	2.88E+06	4.32E-05	16.3
STD				7.39E+05	9.75E-06	7.0
	T0065 R2	37°C	Hu IL18	6.92E+06	1.77E-04	25.6
	T0067 R1	37°C	Hu IL18	5.89E+06	1.31E-04	22.3
	T0069 R2	37°C	Hu IL18	2.85E+06	1.84E-04	64.5
	T0070 R5	37°C	Hu IL18	3.51E+06	2.15E-04	61.2
	T0074 R2	37°C	Hu IL18	3.18E+06	1.92E-04	60.4
	T0075 R1	37°C	Hu IL18	6.81E+06	2.88E-04	42.3
Average		37°C	Hu IL18	4.86E+06	1.98E-04	46.0
STD				1.88E+06	5.20E-05	18.8

Antibody	RUN NUMBER:	Temperature	Analyte	Ka	Kd	KD (pM)
H1L3	T0064 R5	25°C	Hu IL18	3.46E+06	3.74E-05	10.8
	T0070 R5	25°C	Hu IL18	2.06E+06	5.23E-05	25.4
	T0074 R2	25°C	Hu IL18	1.55E+06	4.61E-05	29.8
Average		25°C	Hu IL18	2.36E+06	4.53E-05	22.0
STD				9.89E+05	7.46E-06	9.9
	T0065 R2	37°C	Hu IL18	1.31E+07	2.42E-04	18.4
	T0069 R2	37°C	Hu IL18	4.97E+06	2.35E-04	47.3
	T0074 R2	37°C	Hu IL18	1.21E+06	1.55E-04	128.8
Average		37°C	Hu IL18	6.43E+06	2.11E-04	64.8
STD				6.10E+06	4.84E-05	57.3

Antibody	RUN NUMBER:	Temperature	Analyte	Ka	Kd	KD (pM)
2C10 Chimera	T0064 R5	25°C	Hu IL18	1.05E+07	4.19E-05	4.0
	T0070 R5	25°C	Hu IL18	5.92E+06	5.78E-05	9.8
	T0074 R2	25°C	Hu IL18	4.25E+06	5.69E-05	13.4
Average		25°C	Hu IL18	6.88E+06	5.22E-05	9.1
STD				3.22E+06	8.94E-06	4.7
	T0065 R2	37°C	Hu IL18	nil	nil	nil
	T0069 R2	37°C	Hu IL18	nil	nil	nil
	T0074 R2	37°C	Hu IL18	1.67E+07	4.23E-04	25.4
	T0075 R1	37°C	Hu IL18	3.43E+07	7.01E-04	20.4
Average		37°C	Hu IL18	2.55E+07	5.62E-04	22.9
STD				1.25E+07	1.97E-04	3.5