



No. 13-267119- -00002-0000

Fecha: 2014-05-08 16:21:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

As. 126.480

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **13 267.119**– solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título: **ANTICUERPOS ANTI-HER.**

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. 1405 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 11 de Febrero de 2014.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de nueve (9) reivindicaciones, las cuales encuentran total sustento en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden en ningún momento el alcance de la invención reivindicada previamente.

Con relación a dicho nuevo pliego reivindicatorio, nos permitimos mencionar que la materia contenida en las reivindicaciones 6 a 17 fue eliminada completamente del mismo y por tanto, afirmamos que este no incurre en ninguna excepción a la patentabilidad.

En cuanto a las reivindicaciones 18 y 19, considera el señor Examinador que las expresiones “*se une a EGFR y HER3 con una Kd*” y “*se une a EGFR con una Kd*” hacen referencia a “resultados a alcanzar” que caracterizan no sólo a la presente invención sino también a cualquier alternativa que llegue al mismo resultado.

Frente a tal apreciación, es preciso señalar que las expresiones objetadas hacen referencia a un **parámetro** que define y caracteriza de manera apropiada la materia reivindicada y por tanto, la objeción del señor Examinador carece de todo fundamento.

Más específicamente, nos permitimos aclarar que tales expresiones corresponden a constantes de disociación (Kd) que –como bien reconocerá el versado en la materia–, hacen referencia a la afinidad existente entre un ligando y una proteína determinada, por lo cual es claro que las Kd reivindicadas se asocian única y exclusivamente a la presente invención.

Dicho esto, desconocemos las razones que motivan al señor Examinador a afirmar que las reivindicaciones 18 y 19 reclaman supuestos “resultados a alcanzar” toda vez que la materia allí reivindicada guarda estrecha relación con la invención reivindicada y no cubre de ninguna manera *“todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado”*.

De esta manera, consideramos que la apreciación del señor Examinador respecto a las expresiones *“se une a EGFR y HER3 con una Kd”* y *“se une a EGFR con una Kd”* es errónea y que, en todo caso, la inclusión de **parámetros** constituye una estrategia válida para definir y caracterizar la presente invención.

Para sustentar este hecho, nos permitimos acudir al Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, documento que estipula lo siguiente:

“Una reivindicación de producto, por ejemplo un compuesto químico, se puede caracterizar por su estructura y elementos, por su fórmula química, como un producto de un proceso, o excepcionalmente por sus parámetros.

Los parámetros son valores característicos de propiedades mensurables (por ejemplo el punto de fusión), o definidos como combinaciones matemáticas de varias variables.

El examinador no permitirá la caracterización de un compuesto químico solamente por sus parámetros, a menos que la invención no se pueda definir de otra manera. En cualquier caso, el parámetro tiene que poder ser determinado y medido sin ambigüedad por métodos estándar conocidos en el campo en cuestión, o descritos claramente en la solicitud.” (Numeral 2.6.5.9 – Definición por parámetros)

A partir del anterior fragmento, solicitamos sea tenido en cuenta que la invención se encuentra definida en función tanto de sus características técnicas esenciales – descritas en la respectiva reivindicación independiente– como de sus parámetros como se denotó anteriormente, por lo que dicha caracterización es completamente válida y en consecuencia, solicitamos sea retirada la respectiva objeción.

Por otra parte, considera el señor Examinador que la composición farmacéutica descrita en la reivindicación 21 debería incluir los ingredientes que la conforman junto a sus respectivas proporciones, sugerencia que encontramos inapropiada teniendo en cuenta que dicha reivindicación es por sí misma comprensible para el versado en la materia y distinguible del estado de la técnica.

A este respecto, es necesario tener en cuenta que el aspecto esencial que define la formulación reivindicada es la presencia del anticuerpo y que, tal y como es debido, dicho anticuerpo se encuentra caracterizado por su estructura. Es por tal razón que consideramos que la objeción del señor Examinador carece de todo fundamento por cuanto no encontramos necesario proporcionar una caracterización adicional de la formulación farmacéutica que comprende dicho anticuerpo.

En este orden de ideas, consideramos pertinente citar de nuevo el Instructivo de Patentabilidad, en donde se especifica el tipo de información que debe contener una reivindicación:

“Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema

técnico que intenta resolver la invención.” (Numeral 2.6.1 – Contenido de las reivindicaciones)

Debido a que la materia reclamada en la reivindicación 21 cumple cabalmente con lo estipulado en el Instructivo en mención, consideramos que no hay lugar a restringir el alcance de la presente invención y por tanto, respetuosamente solicitamos sea retirada la respectiva objeción.

Adicionalmente, afirma el señor Examinador que la reivindicación 20 no es concisa porque el agente citotóxico allí mencionado no se define de manera puntual ni se encuentra sustentado en la descripción.

En respuesta a tal apreciación nos permitimos expresar que, contrariamente, el capítulo descriptivo proporciona información suficiente y necesaria para que el versado en la materia pueda interpretar el alcance la presente invención y reproducirla sin ningún inconveniente.

Como muestra de lo anterior, nos permitimos referir al señor Examinador el siguiente fragmento del capítulo descriptivo de la presente solicitud:

“Inmunos conjugados

La invención también proporciona inmunos conjugados (mencionados en forma intercambiable como “conjugados de anticuerpo-fármaco” o “ADCs”) que comprenden un anticuerpo conjugado con uno o más agentes citotóxicos, tal como un agente quimioterapéutico, un fármaco, un agente inhibidor del crecimiento, una toxina (por ejemplo, una toxina proteica, una toxina enzimáticamente activa de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de las mismas), o un isótopo radioactivo, tal como At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² e isótopos radioactivos de Lu (o sea, un radioconjugado).

En determinadas modalidades, un inmunos conjugado comprende un anticuerpo y un agente quimioterapéutico u otra toxina. Agentes quimioterapéuticos útiles en la generación de inmunos conjugados se describen aquí (por ejemplo, más arriba).

Las toxinas enzimáticamente activas y fragmentos de las mismas que pueden usarse incluyen cadena A de difteria, fragmentos activos que no se unen de toxina de difteria, cadena A de exotoxina (de Pseudomonas aeruginosa), cadena A de ricina, cadena A de abrina, cadena A de modeccina, alfa-sarcina, proteínas de Aleurites fordii, proteínas de diantina, proteínas de Phytolaca americana (PAPI, PAPII y PAP-S), inhibidor de Momordica charantia, curcina, crotina, inhibidor de Saponaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina y los tricotecenos. Véase, por ejemplo, la patente WO 93/21232 publicada el 28 de octubre de 1993. Hay disponibles una variedad de radionúclidos para la producción de anticuerpos radioconjugados. Los ejemplos incluyen ²¹²Bi, ¹³¹I, ¹³¹In, ⁹⁰Y, y ¹⁸⁶Re. Los conjugados de anticuerpo y agente citotóxico se preparan usando una variedad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales tales como 3-(2-piridilditio)propionato de N-succinimidilo (SPDP), iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (tal como adipimidato de dimetilo HCl), ésteres activos (tal como suberato de disuccinimidilo), aldehídos (tal como glutaraldehído), bis-azido compuestos (tal como bis(p-azidobenzoil)hexanodiamina), derivados de bis-diazonio (tal como bis-(p-diazoniobenzoil)etilendiamina), diisocianatos (tal como 2,6-diisocianato de tolueno) y compuestos de bis-flúor activo (tal como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno). Por ejemplo, una inmunotoxina de ricina puede prepararse como se describe en Vitetta et al., Science, 238: 1098 (1987). El ácido 1-isotiocianatobencil-3-metildietilen-triaminopentaacético (MX-DTPA) marcado con carbono-14 es un ejemplo de agente quelante para la conjugación del radionucleótido al anticuerpo. Véase la patente WO 94/11026.

También están contemplados aquí los conjugados de un anticuerpo y una o más toxinas de molécula pequeña, tales como una calicheamicina, maitansinoides, dolastatinas, aurostatinas, un tricoteceno y CC1065, y los derivados de estas toxinas que tienen actividad de toxina."

Así pues, asumimos demostrado que la invención descrita en la reivindicación 20 se encuentra debidamente sustentada en el capítulo descriptivo de la presente solicitud y que por tal motivo, solicitamos el retiro de la objeción manifestada por el señor Examinador.

A raíz de los anteriores argumentos y evidencias, solicitamos sea reconocida la total validez del nuevo pliego reivindicatorio que ponemos a su consideración, como una divulgación clara y concisa de la presente invención.

Nivel inventivo

En lo que respecta al requisito de nivel inventivo, el señor Examinador afirma que el documento D1 (*"Bispecific binding agents for modulating biological activity"*, WO2006/091209) anticipa y sugiere el objeto de las reivindicaciones 1 y 3 y que por tanto, las mismas podrían haber sido alcanzadas de manera obvia por parte de la persona normalmente versada en la materia.

Partiendo de nuestro desacuerdo ante tal apreciación, nos permitimos analizar a continuación las enseñanzas de dicho documento D1 y demostrar, a partir de ello, que la presente invención se mantiene completamente novedosa e inventiva en vista de dicho estado de la técnica.

En este orden de ideas, encontramos que el documento D1 divulga un anticuerpo biespecífico anti-EGFR/ErbB3 bsBA que comprende un dominio de unión al antígeno que se une específicamente a EGFR y HER3 y que resulta de utilidad para el tratamiento del cáncer.

Puntualmente, el anticuerpo divulgado en dicho documento D1 comprende una región scFv C225 que determina la unión a EGFR, acompañada de una región scFv A5 que determina la unión a ErbB3, a partir de lo cual es claro que dicha anterioridad está provista de regiones scFv separadas y exclusivas para cada especificidad y por tanto, no comparte el mismo concepto inventivo que caracteriza a la presente invención.

En este sentido, es de notar que la presente invención se refiere a un anticuerpo multiespecífico que comprende ***un único dominio de unión al antígeno*** que se une específicamente a por lo menos dos receptores HER diferentes, tales como EGFR y HER3; siendo precisamente dicha característica un factor determinante y distintivo de la presente invención respecto al estado de la técnica.

De acuerdo con esto, nos permitimos mencionar que –como bien reconocerá la persona versada en la materia– los anticuerpos multiespecíficos tradicionales están provistos usualmente de múltiples dominios de unión al antígeno, dos por lo general, los cuales proporcionan diferentes especificidades de unión a dichos anticuerpos.

A la luz de lo anterior, es evidente que el concepto inventivo que caracteriza a la presente invención se aleja de lo divulgado en el estado de la técnica definido por el documento D1 y por tanto, afirmamos que no existe en dicha anterioridad ninguna enseñanza que brinde instrucciones o motivación suficiente al versado en la materia para desarrollar de manera obvia la invención aquí reivindicada.

Más aún, teniendo en cuenta que el estado de la técnica orientaría de manera distinta al versado en la materia y que la presente invención se opone francamente a tales conocimientos, consideramos que es posible atribuir a la presente invención un claro **efecto inesperado** que representa un indicio adicional de nivel inventivo y de este modo, respalda la entera patentabilidad de la presente invención.

Más allá de esta diferencia, no hay que dejar de lado que –tal y como reconoce el señor Examinador– el documento D1 es completamente silencioso respecto a las secuencias de HVRs reivindicadas y por tanto, el versado en la materia no podría alcanzar de manera obvia la materia aquí reivindicada, sino que al carecer de cualquier sugerencia por parte del estado de la técnica, la concepción de la misma involucra necesariamente el uso de la actividad inventiva.

Ahora bien, con relación a dichas secuencias de HVR, nos permitimos citar a continuación una de las afirmaciones del señor Examinador al respecto, la cual encontramos completamente infundada y procedemos a refutar:

“Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaban anticuerpos multiespecíficos que comprenden un dominio de unión al antígeno que se une a EGFR y HER3, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, generar líneas celulares para obtener más anticuerpos con la misma actividad.”

De acuerdo con lo anterior, encontramos que el señor Examinador infiere que para un versado en la materia resulta completamente sencillo concebir a partir de sus conocimientos y prácticas habituales, cualquier cantidad de secuencias para dar origen a un anticuerpo y que este mantenga o logre una actividad farmacológica determinada.

Frente a tal apreciación consideramos pertinente comentar que aunque cualquier persona versada en la materia sea capaz de dar origen a secuencias de HVR al azar y combinarlas de alguna manera para constituir un anticuerpo, resulta imposible afirmar que el anticuerpo aquí reivindicado podría haberse alcanzado de manera obvia sin proporcionar un argumento debidamente sustentado que indique la manera en que se hubiese conseguido puntualmente un anticuerpo con las secuencias de HVR acá reivindicadas.

De hecho, consideramos que en ausencia de cualquier instrucción o motivación derivada del estado de la técnica o de sus propios conocimientos, el versado en la materia habría enfrentado un sinnúmero de posibilidades al poder combinar infinitas cadenas de HVR e incorporarlas en un anticuerpo de dominio único, sin necesariamente tener garantía de la obtención de un efecto anti-HER como el reivindicado, o las ventajas asociadas con la presente invención como se comentará posteriormente.

En consecuencia, nos permitimos afirmar que la posición del señor Examinador es completamente errónea y no cuenta con ningún argumento o evidencia de peso que logre afectar la patentabilidad de la presente invención, por lo cual solicitamos sea reconsiderada la respectiva objeción.

Por otra parte, consideramos pertinente agregar que la presente invención además de resultar novedosa e inventiva en vista de las enseñanzas del estado de la técnica, demuestra una serie de **ventajas inesperadas** como por ejemplo menor toxicidad dermatológica comparada con otros antagonistas de EGFR tradicionales y conocidos como el cetuximab.

Como sustento de lo dicho, nos permitimos citar brevemente el protocolo de ensayos descritos en el Ejemplo 19 del capítulo descriptivo de la presente solicitud:

Tabla 1. Adaptada de Ejemplo 19, capítulo descriptivo.

1. <u>Primer ensayo</u>	
Objetivo	Determinación de la toxicidad relativa de DL11f (invención) y cetuximab.
Procedimiento	Monos cinomolgos tratados de la siguiente manera una vez a la semana durante seis semanas: <i>Grupo 1:</i> Cetuximab 25 mg/kg; <i>Grupo 2:</i> DL11f 25 mg/kg; <i>Grupo 3:</i> DL11f 12,5 mg/kg.
Resultados	(i) La totalidad de animales tratados con cetuximab desarrollaron lesiones cutáneas entre la tercera y la cuarta dosis. (ii) Ninguno de los animales tratados con DL11f mostró signos de toxicidad dentro de las seis semanas de estudio. (iii) Uno de los animales que recibió la dosis de 25 mg/kg de DL11f desarrolló una lesión cutánea una semana después de la sexta dosis, la cual fue muy leve y limitada en comparación con las lesiones observadas en los animales tratados por cetuximab.
2. <u>Segundo ensayo</u>	
Objetivo	Determinación de la toxicidad de DL11f (invención) en comparación con un vehículo de control.
Procedimiento	Monos cinomolgos tratados por administración IV con DL11f o con un vehículo de control una vez por semana durante doce semanas, de la siguiente manera: <i>Grupo 1:</i> 10 monos (5 machos/5 hembras) Vehículo de control; <i>Grupo 2:</i> 10 monos (5 machos/5 hembras) DL11f 5 mg/kg; <i>Grupo 3:</i> 10 monos (5 machos/5 hembras) DL11f 15 mg/kg; <i>Grupo 4:</i> 10 monos (5 machos/5 hembras) DL11f 30 mg/kg; <i>Grupo 5:</i> 4 monos (2 machos/2 hembras) Vehículo de control; <i>Grupo 6:</i> 4 monos (2 machos/2 hembras) DL11f 30 mg/kg;
Resultados	(i) Ninguno de los animales exhibió toxicidades cutáneas aparentes durante el estudio ni durante el período de recuperación después de la dosificación final con DL11f.

3. Tercer ensayo	
Objetivo	Determinación de la farmacocinética de DL11f en una sola dosis IV.
Procedimiento	Monos cinomolgos tratados por vía intravenosa con 1, 10 o 30 mg/kg de DL11f.
Resultados	(i) La farmacocinética a través del rango de dosis explorado fue no lineal, consistente con una eliminación saturable como se ha visto con otros anticuerpos direccionados hacia EGFR.

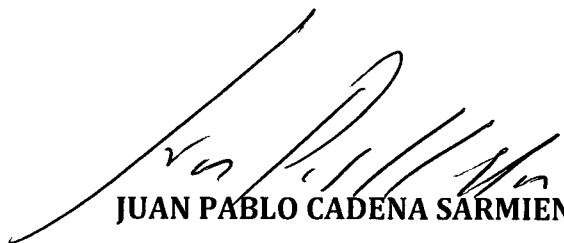
Con base en los resultados de cada uno de los anteriores ensayos, asumimos demostrado que la presente invención se caracteriza por presentar **menos toxicidad dermatológica** en comparación con la asociada al uso de cetuximab, y mantiene adicionalmente un comportamiento farmacocinético propio de los anticuerpos anti-EGFR, por lo cual es posible concluir que la presente invención constituye un claro aporte y avance al campo técnico en mención. Teniendo en cuenta entonces que el anticuerpo aquí reivindicado presenta ***baja toxicidad*** comparado frente el arte previo, nos permitimos afirmar que la presente invención expone un indicio adicional de nivel inventivo entendido como un **efecto técnico sorprendente e inesperado** que supone un evidente beneficio y por tanto, reitera la existencia del debido nivel inventivo. En conclusión, nos permitimos afirmar que el objeto de las reivindicaciones 1 y 3 no se ve anticipado ni sugerido por las enseñanzas del documento D1, debido a que:

- i. La presente invención hace referencia a un anticuerpo multiespecífico con un ***único dominio de unión al antígeno***, mientras el anticuerpo divulgado en dicho documento D1 cuenta con **dominios de unión al antígeno diferentes, y separados**, para la especificidad de cada antígeno, por lo cual es posible afirmar que los dos anticuerpos no se encuentran relacionados entre sí por cuanto ilustran **conceptos inventivos distintos**.
- ii. Las secuencias de HVR que caracterizan y definen a la presente invención son **completamente distintas** a aquellas concernientes al anticuerpo descrito en el documento D1, por lo que es imposible afirmar que las secuencias de HVR que caracterizan puntualmente a la presente invención podrían haber sido derivadas de manera obvia a partir del estado de la técnica o de las prácticas rutinarias de la persona normalmente versada en la materia.
- iii. El documento D1 ignora por completo las ***ventajas y beneficios*** asociados con la presente invención, por lo cual es evidente que esta constituye un claro avance en el campo técnico de los anticuerpos con actividad anti-HER.

Partiendo de lo anterior, consideramos que la objeción del señor Examinador carece de total fundamento ya que, como se ha demostrado a lo largo del presente memorial, el documento D1 no contiene información suficiente que permita alcanzar la invención reivindicada de manera obvia o, en todo caso, sin el uso de la actividad inventiva.

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 multiespecífico que comprende un dominio de unión al antígeno que se une específicamente a EGFR y a HER3, en donde el anticuerpo comprende:
 - (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de LSGDWIH (SEQ ID NO: 48);
 - (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de LGEISAAGGYTD (SEQ ID NO: 50) y
 - (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARESRVSFEAAMDY (SEQ ID NO: 53);
 - y
 - (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DLATDVA (SEQ ID NO: 54);
 - (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASF (SEQ ID NO: 56); y
 - (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEPEPYT (SEQ ID NO: 57).

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27, en donde el anticuerpo se une específicamente a EGFR y HER3.

3. Un anticuerpo multiespecífico que comprende un dominio de unión al antígeno que se une específicamente a EGFR y a HER3, en donde el anticuerpo comprende:
 - (g) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de LSGDWIH (SEQ ID NO: 48);
 - (h) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de LGEISAAGGYTD (SEQ ID NO: 50) y
 - (i) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de ARESRVSFEAAMDY (SEQ ID NO: 53);
 - y
 - (j) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de NIATDVA (SEQ ID NO: 55);

- (k) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASF (SEQ ID NO: 56); y
- (l) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEPEPYT (SEQ ID NO: 57).
4. El anticuerpo de la reivindicación 3, en donde el anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29, en donde el anticuerpo se une específicamente a EGFR y HER3.
 5. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 de longitud completa.
 6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anticuerpo se une a EGFR y HER3 con una Kd de menos de 10^{-6} M.
 7. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticuerpo se une a EGFR con una Kd de menos de 10^{-6} M y se une a HER3 con una Kd de menos de 10^{-7} M.
 8. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un agente citotóxico.
 9. Una formulación farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un portador farmacéuticamente aceptable.