



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 15-016-117

TÍTULO SOLICITADO: "PROTEINAS QUE SE UNEN AL TNF-A"

PUBLICACIÓN: Gaceta 663 de 01 de marzo de 2013, N° de publicación 164.

PRIORIDAD: US 61/321.633 10/04/2010

SOLICITANTE: ABBVIE, INC.

APODERADO: ALICIA LLOREDA RICAURTE

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en nombre de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en el asunto de la referencia, y con el propósito de coadyuvar en la decisión que sobre la solicitud DIVISIONAL 15-016-117, derivada del expediente 12-195-499, habrá de adoptarse próximamente, de manera respetuosa me permito presentar argumentos para demostrar que la solicitud divisional en cuestión incumple los requisitos de patentabilidad aplicables y no merece por ello, recibir el beneficio patentario.

I. COMPLEMENTO DE INFORMACION

Con el propósito de resaltar que la solicitud divisional colombiana en trámite 15-016-117 proveniente del expediente de origen 12-195-499 (en el cual somos opositores oportunos), referida a proteínas de unión aisladas, por ejemplo, anticuerpos o porciones de unión al antígeno de éstos, que se unen al factor de

necrosis tumoral-alfa (TNF- α), en especial al TNF- α humano, incumple los requisitos materiales para el otorgamiento de privilegio de patente de invención, me permito plantear los siguientes argumentos:

Falta de claridad y concisión.

En primer lugar, la solicitud carece de concisión en tanto presenta 43 reivindicaciones dentro de las cuales se cuentan múltiples posibles proteínas de unión, composiciones, conjugados, ácidos nucleicos, vectores, células hospederas, métodos para producir la proteína de unión y métodos de determinación de presencia de TNF- α , circunstancia que la hace incumplir el requisito establecido por el Artículo 30 de la Decisión 486.

En adición a lo anterior, la solicitud no es clacúmplela definición del objeto reivindicado, pues permite incluir una cantidad indeterminada de variantes opcionales, en donde las proteínas de unión no poseen una estructura única sino que pueden ser seleccionadas a partir de diferentes CDRs con residuos de aminoácidos diferentes, a partir de secuencias igualmente diversas como la SEQ ID NO 22, SEQ ID NO. 23; en este caso, la posibilidad de escoger abarca una cantidad indeterminada de proteínas con 6 características diferdiferendo que supone que las 6 CDRs no necesariamente se incluyen dentro de la misma proteína, lo cual se aprecia en la reivindicación 1:

1. Una proteína de unión humanizada o fragmento de unión a antígeno de la misma CARACTERIZADA PORQUE comprende un dominio de unión al antígeno que puede unirse al factor de necrosis tumoral-alfa humano (TNF- α), donde el dominio de unión al antígeno comprende tres regiones de determinación de la complementariedad (CDRs) de la cadena pesada y tres CDRs de la cadena liviana,

en donde las tres CDRs de la cadena pesada comprenden:

CDR-H1, que comprende los residuos de aminoácido 31-35 de la SEQ ID NO:22;

CDR-H2, que comprende los residuos de aminoácido 50-65 de la SEQ ID NO:22;

CDR-H3, que comprende los residuos de aminoácido 98-106 de la SEQ ID NO:22;

en donde las tres CDRs de la cadena liviana comprenden:

CDR-L1, que comprende los residuos de aminoácido 24-34 de la SEQ ID NO:23;

CDR-L2, que comprende los residuos de aminoácido 50-56 de la SEQ ID NO:23;

CDR-L3, que comprende los residuos de aminoácido 89-97 de la SEQ ID NO:23;

en donde la proteína de unión humanizada o fragmento de unión a antígeno de la misma comprende un marco de trabajo aceptor humano, en la que el marco de trabajo aceptor humano comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID Nos 6-21.

Así, las proteínas de unión definidas únicamente por comprender los residuos de aminoácidos mencionados pero sin determinar su estructura completa, su longitud o una característica común en todas, implica una insalvable falta de claridad, concisión y es una extrapolación irracional de los desarrollos efectuados en la descripción.

De igual manera, las secuencias y los fragmentos de unión de las mismas, no se diferencian de lo existente en la naturaleza de acuerdo con la descripción de las secuencias ya que las CDRs reclamadas provienen de un anticuerpo de ratón MAK-195, tal como lo establece la tabla 5 de la solicitud en estudio:

1. Anti hTNF- α Antibodies
- Table 5 is a list of amino acid sequences of VH and VL regions (CDR sequences bolded)
- 5 of anti-hTNF- α antibodies of the invention.

Table 5 : List of Amino Acid Sequences of Murine Anti-hTNF- α Antibody VH And VL Regions

SEQ ID NO.	Protein region		Sequence
22	VH MAK195		123456789012345678901234567890 QVQLKESGPGLVAPSQSLSTICTVSGFSLT DYGVN WVRQPPGKGLVQLQMIWGDSSTDYD STLKS RLSISKDNKSKQIFLKNSLTQDDT ARYYCAREWHHGPVAYWGQGITLVTVSA
	VH MAK195CDR-H1	Residues 31-35 of SEQ ID NO:22	DYGVN
	VF MAK195CDR-H2	Residues 50-65 of SEQ ID NO:22	MIWGDSSTDYDSTLKS
	VH MAK195CDR-H3	Residues 98-106 of SEQ ID NO:22	EWHHGPVAY
23	VL MAK195		DIYNIQSEKFMSTTVGDRVSITCKASQAVS SAVAAYVQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPD RFTCGSGSVTDFTLTTHNLAEDLALYYCQQ HYSTPFTFGSGTKLEIKR
	VL MAK195CDR-L1	Residues 24-34 of SEQ ID NO:23	KASQAVSSAVA
	VL MAK195CDR-L2	Residues 50-56 of SEQ ID NO:23	WASTRHT
	VL MAK195CDR-L3	Residues 89-97 of SEQ ID NO:23	QQHYSTPFT

Sobre este particular, la Decisión 486 en su Artículo 15 señala:

No se consideraran invenciones: b) el todo o parte de los seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;

Por tal razón, los fragmentos de unión a antígeno que comprenden CDRs de murino de forma independiente en posibles moléculas sin definir su extensión o sus variaciones con respecto a las naturales, no se diferencian de anticuerpos existentes en la naturaleza; por estas razones, los fragmentos mencionados no son patentables según nuestra legislación. Lo anterior aplica especialmente para las reivindicaciones 1 – 19 que involucran los fragmentos de unión y proteínas cristalizadas con las mismas propiedades a los de la naturaleza.

En adición a las anteriores objeciones en cuanto a la claridad y excepciones a la patentabilidad de la solicitud, existen documentos del estado de la técnica que resuelven el mismo problema técnico, divulgando porciones de anticuerpo anti-TNF- α con las propiedades descritas por la solicitud en trámite bajo los siguientes argumentos, veamos:

La solicitud carece de novedad y nivel inventivo.

El documento **US 2009/0148513 A1** de 11/06/2009 “*compositions and methods for crystallizing antibodies*” (en adelante **Fraunhofer et al.**), describe la secuencia SEQ ID NO: 22 y la SEQ ID NO 23, las cadenas pesadas y ligeras variables y los anticuerpos de ratón anti-TNF alfa MAK195F (párrafo 0185) y las versiones humanizadas de anticuerpo de ratón que pueden hacerse (párrafo 0070), tal como se pretende en la Reivindicación 1 de la solicitud en trámite:

D. MAK195F

[0185] MAK195F, also known as Afelimomab™, is an F(ab')₂-fragment of a murine IgG₃ monoclonal antibody specific for Tumor Necrosis Factor alpha (TNFalpha) with an approximate molecular weight of 100 kDa. The F(ab')₂-fragment is produced by peptic digest of the IgG₃-monoclonal antibody and is composed of two heterodimers. The het-

Las secuencias reclamadas en la reivindicación 1 se encuentran comprendidas dentro de las cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo descrito por la anterioridad **Fraunhofer et al**, proveniente de MAK195F denominado Afelimomab, tal como se puede observar en la siguiente comparación:

Solicitud en estudio Divisional 15-016-117		Fraunhofer et al.	
	Secuencia	Amino Acid Sequence of the Heavy Chains of the Afelimomab™ Molecule (SEQ ID NO:2)	
	123456789012345678901234567890	QVQLKESGPG LVAPQSLSI TCTVSGFSLT DYGVNVRQF PGKGLNGLM	50
	QVQLKESGPG LVAPQSLSI TCTVSGFSLT DYGVNVRQFPGKGLNGLM MIWGDGSTDYD STLKSR LSLSISKDNSKSOIFLKMNSLQDDT ARYYCAREWHHGPVAYNGGTLVTVSA	INWGDGSTDYD STLKSRLSIS EDNSKQIFL KNSLQDDT ARYYCAREWH	100
Residuos 31-35 de SEQ ID NO:22	DYGVN	HGPVAYWQQ TLVTVSAATT TAPSVYPLVP GCSDTGSSV ILGCLVKGYP	150
Residuos 50-65 de SEQ ID NO:22	MIWGDGSTDYDSTLKSR	PEPVTVKGYT GALSSGVRVY SEMAQSGFYF LSGLVTVPSG TNPSTQVICH	200
Residuos 98-106 de SEQ ID NO:22	EWHHGPVAY	VANPASKTEL IYRIEPRIRK PSTPPGSSCP PGHILGGPSVFIFPPPEPIDA	250
	DIVMTQSHKFMSTTVGDRVSI TCKASQAVS SAVANYCQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPD RFTGSGSVTDFTLTINLQAEADLALYYCQQ HYSTPFTFGSGTALSLKR	Amino Acid Sequence of the Light Chains of the Afelimomab™ Molecule (SEQ ID NO:1)	
Residuos 24-34 de SEQ ID NO:23	KASQAVSSAVA	DIVMTQSHKF HSTTVGDRVS ITCIASQAVE SAVANYCQKF GQSPHLLIYW	50
Residuos 50-56 de SEQ ID NO:23	WASTRHT	ASTHTGVPD FPTGSGEVID FILTHLQA EDLALYYCQQ HYSTPFTFGS	100
Residuos 89-97 de SEQ ID NO:23	QQHYSTPFT	GKLEIRHAD AAPTYSIFPP SSEQLTSGGA SYVCLINIFY PDINIVYWEI	150
		DGSEKQNVL KSWTLQDQSD STYMSSTLT LTYDEYERHI SYTCEATHET	200
		STSPIVESEN RNEC	214

Dado que las características técnicas esenciales de la solicitud en trámite corresponden con las mismas características del documento del estado de la técnica analizado, no puede atribuirse novedad a las proteínas de unión o fragmentos reivindicados; adicionalmente, en cuanto a la humanización del anticuerpo, al no describirse o darse las características estructurales que corresponden a dichos anticuerpos, diferentes a las del ratón MAK 195, no existen rasgos técnicos que incluyan un carácter novedoso en lo solicitado.

Por otro lado, una persona normalmente versada en la materia habría sido motivada a emplear las CDRs de este anticuerpo de murino como lo menciona **Fraunhofer et al.**, y construir así un anticuerpo anti-TNF-a que contiene dichas CDRs sugeridas de forma humanizada o quimérica por lo que aquellas proteínas humanizadas tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Adicionalmente, la publicación americana **US 2009/0263382 A1** de 22/10/2009 "*Stable and soluble antibodies inhibiting TNF alpha*" (en adelante **Ewert et al.**) describe anticuerpos solubles scFv y Fab específicos para TNFa que comprenden cadenas ligeras y pesadas específicas, optimizadas en su estabilidad, solubilidad y unión a TNF-a in vivo e in vitro, y baja inmunogenicidad. Dichos anticuerpos esta diseñados para la diagnosis y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con la expresión del TNF-a (ver abstract):

DISCLOSURE OF THE INVENTION

[0032] Hence, it is a general object of the invention to provide a stable and soluble antibody or antibody derivative, which specifically binds TNF α in vitro and in vivo. In a preferred embodiment said antibody derivative is an scFv antibody or Fab fragment.

Los anticuerpos o proteínas de unión mencionados por la anterioridad igualmente presentan dominios de unión al antígeno que comprenden al menos un CDR, donde la proteína de unión comprende un marco de trabajo aceptor humano como se puede observar en el siguiente fragmento del párrafo 0072:

Said antibodies or antibody derivatives are characterized by a special framework derived from the "quality control" screen for antibodies with particularly stable and soluble frameworks independent of their antigen binding site that has been disclosed in EP1479694. If the frameworks used in the screening are human antibody frameworks, they can be considered as non-immunogenic frameworks for human applications. The CDRs of the antibodies of the present invention are identical to or derived from the CDRs of the murine monoclonal antibody Di62 (Döring et al., 1994) that specifically binds to human TNF α with a high affinity (K_d =0.4 nM) and can block TNF α binding to its receptor. In addition, Di62

El documento además describe que los CDRs son derivados de anticuerpos anti-TNF alfa Di62 (párrafo 0072) así como los métodos usados para diseñar los CDRs Di62 en el marco de trabajo aceptor humano.

La anterioridad citada también permite decir que dichas técnicas son usuales y rutinarias para la persona versada en la materia, y la inclusión de enlazantes o dominios de fusión a los fragmentos de unión al antígeno en los anticuerpos (párrafo 0139), tales como los marcos de trabajo aceptor humano mencionados son protocolos básicos empleados en la técnica, veamos:

[0139] Standard cloning and mutagenesis techniques well known to the person skilled in the art can be used to attach linkers, shuffle domains or construct fusions for the production of Fab fragments. Basic protocols disclosing the general methods of this invention are described in *Molecular Cloning. A Laboratory Manual* (Sambrook & Russell, 3rd ed. 2001) and in *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al., 1999).

Por otra parte, los anticuerpos reclamados no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud en trámite sobre desarrollos del estado de la técnica en la misma área, tal como se observa en la anterioridad US 7,186,820 B2 de 06/03/2007 "Production of humanised antibodies to TNFa" (en adelante Athwal et al.), el cual divulga moléculas que tienen alta especificidad por el TNFa humano:

(57)

ABSTRACT

There is disclosed antibody molecules containing at least one CDR derived from a mouse monoclonal antibody having specificity for human TNF α . There is also disclosed a CDR grafted antibody wherein at least one of the CDRs is a hybrid CDR. Further disclosed are DNA sequences encoding the chains of the antibody molecules, vectors, transformed host cells and uses of the antibody molecules in the treatment of diseases mediated by TNF α .

Este documento ya demostraba anticuerpos que comprenden un $KD < 5,1 \times 10^{-10}M$, constante de afinidad más ventajosa que aquella demostrada por la solicitud en estudio en sus ejemplos, veamos:

The antibody molecule of the present invention preferably has a binding affinity of at least 0.85×10^{-10} M, more preferably at least 0.75×10^{-10} M and most preferably at least 0.5×10^{-10} M. (It is worth noting that the preferred humanised antibody molecule of the present invention, as described below, has an affinity of about 0.5×10^{-10} M, which is better than the affinity of the murine monoclonal antibody from which it is derived. The murine antibody has an affinity of about 0.85×10^{-10} M.)

En consecuencia, con los argumentos dados en el presente escrito y las características técnicas de las proteínas de unión o fragmentos reivindicados, ya eran conocidos y además eran superados en ventajas por los desarrollos anteriores, con lo cual la solicitud no cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene

II. ANEXOS

Ruego que se tengan como pruebas de este escrito, los documentos mencionados en el texto del mismo, todos ellos aportados por el suscrito o por este Despacho y obrante en el expediente de origen 12-195-499.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 de C.S.J.