

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **16 047290**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
**“ANTICUERPOS CONTRA EL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DE
PLASMINÓGENO TIPO 1 (PAI-1)”**
Solicitante: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **16400** notificado el **22 de noviembre de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al pliego reivindicatorio

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Las reivindicaciones 3 y 6 no se presentan en esta oportunidad.
- Las demás reivindicaciones fueron modificadas sólo para propósitos de reenumeración.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

2. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta los siguientes aspectos en relación a cada una de las objeciones planteadas en el oficio:

- El examinador objeto que:

“Las reivindicaciones 3, 6 y 7 carecen de claridad porque están redactadas en términos de un resultado a alcanzar y no definen al anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características que contribuyen a la obtención de ese efecto. Se recuerda a la solicitante que la forma correcta de reclamar un anticuerpo es a partir de su estructura, esto es, de sus seis CDRS o los dominios variables (cadena variable pesada y cadena variable ligera).”

y

“La referencia a fragmentos en la reivindicación 7 no es clara ya que no se tiene certeza de la secuencia de dichos fragmentos y tampoco se tiene evidencia de que cualquier fragmento tenga el efecto de unión a PAI-1.”

Al respeto se hace notar que el nuevo pliego reivindicatorio no contiene las reivindicaciones 3 y 6, por lo que no da lugar a la objeción.

Con respecto a la reivindicación 7 (que en el nuevo pliego reivindicatorio corresponde a la reivindicación 5), se hace notar que el término *“fragmento de unión a antígeno de la misma”* es bien conocido en la técnica y que un experto en la técnica tendría certeza de cuáles son las secuencias de dichos fragmentos basándose en las secuencias definidas en la reivindicación para la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera de cada uno de los numerales (a) a (m), así como la definición proporcionada en la memoria descriptiva, en donde se indica que:

“Según se utiliza en la presente memoria, el término “fragmento de unión a antígeno” de un anticuerpo incluye cualquier polipéptido o glicoproteína de origen natural, obtenibles enzimáticamente, sintéticos, o modificados genéticamente que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo pueden obtenerse, p. ej., a partir de moléculas de anticuerpos completos utilizando técnicas convencionales cualesquiera adecuadas, tales como la digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y la expresión de ADN que codifica dominios variables y opcionalmente constantes de anticuerpos. Los ejemplos no limitantes de las porciones de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de cadena sencilla (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades mínimas de reconocimiento que consisten en los residuos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (p. ej. una región determinante de complementariedad aislada (CDR)). Otras moléculas modificadas genéticamente, tales como diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y minicuerpos, también están incluidas dentro de la expresión “fragmento de unión a antígeno” (página 25, líneas 3 a 14).

Adicionalmente, se hace notar que, contrario a lo afirmado por el examinador, los ejemplos de la solicitud si presentan evidencia de los fragmentos de unión a PAI-1 y su efecto. Por ejemplo, el ejemplo 22 divulga la obtención de fragmentos Fab recombinantes de A44V11 (pág. 117, líneas 1 a 6). Dicho fragmentos fueron acomplejados con PAI-1 humana para realizar ensayos de determinación de la estructura molecular (pág. 119, líneas 18 a 25).

3. Determinación del Estado de la Técnica

Para la evaluación de este requerimiento el examinador citó los siguientes documentos del arte previo:

- D1:** Publicación US20090081239, titulada: “*Humanized PAI-1 Antibodies*” del 26 de marzo de 2009.
- D2:** Artículo titulado: “*Recombinant Antibody Technology*” del 1 de enero de 1995 por Karu et al.

4. Nivel inventivo

El examinador afirma que **D1** y **D2** afectan el requisito de nivel inventivo para la patentabilidad de las **reivindicaciones 1 a 8**.

En particular, el examinador considera a **D1** como el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos humanizados o fragmentos de unión a antígeno que se unen específicamente al inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) e inducen un cambio conformacional a la forma latente de PAI-1 (Párr. [0004]). **D1** divulga la secuencia 63 correspondiente a la cadena ligera de alguno de los anticuerpos divulgados, la cual indica el examinador comparte un 79% de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 95 de la presente solicitud. El examinador considera que la diferencia entre el anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a PAI-1 definido en la **reivindicación 1** y el anticuerpo humanizado anti-PAI-1 divulgado por **D1** consiste en sustituciones particulares en las regiones CDRs y en las regiones marco. Sin embargo, el examinador señala que no existe un efecto técnico conferido por dicha diferencia puesto que el anticuerpo reclamado se une a PAI-1 con alta afinidad y lo convierte a su conformación latente (ejemplos 1 y 7) al igual que el anticuerpo de **D1**. Además, el examinador considera que el documento **D2** ya resumía diferentes mecanismos para predecir cuáles residuos de un anticuerpo son importantes para la unión al epítipo, con el fin de llevar a cabo ingeniería y mutagénesis en los CDRs y en las regiones marco para proporcionar anticuerpos diversos que se unan al mismo epítipo (Pág. 137 -138). El examinador también considera que el documento **D1** ya divulgaba la obtención de variantes de anticuerpos a partir de las modificaciones de los residuos de los CDRs y las regiones marco sin que fuera afectada la unión a PAI-1 (Párr. [0165]). En consecuencia, afirma el examinador que la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en conseguir un anticuerpo anti-PAI-1 alternativo, habría llevado a cabo las modificaciones sugeridas por **D2** en los anticuerpos divulgados en **D1**, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Basándose en lo anterior, el examinador afirma que la solución propuesta por la presente solicitud es obvia y sin altura inventiva.

Al respecto, el artículo 18 de la Decisión 486 establece que:

“se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”,

según el cual se hace necesario ubicarse en el momento exacto de la prioridad y hacer el esfuerzo intelectual de afrontar el problema analizado por los inventores y plantear la solución al mismo partiendo únicamente del estado del arte y de su conocimiento de la técnica en ese preciso momento. En este sentido, a continuación se procede a

destacar las diferencias entre la presente invención y las anterioridades citadas por el examinador, para demostrar a partir de dichas diferencias, la superioridad de la solución aportada por los inventores de la presente solicitud frente al estado del arte.

En primer lugar, se desea resaltar que los anticuerpos monoclonales humanizados anti-PAI-1 de la presente solicitud corresponden a variantes humanizadas del anticuerpo A44 (véanse las Tablas 2, 24 y 25, así como las Figuras 15 y 16 de la memoria descriptiva). Como bien lo indica el examinador, el anticuerpo monoclonal humanizado anti-PAI-1 de la reivindicación 1 difiere estructuralmente de los anticuerpos definidos en **D1** porque comprende sustituciones particulares en las regiones CDRs y en las regiones marco. Sin embargo, contrario a lo afirmado por el examinador, dichas diferencias estructurales sí le confieren un efecto técnico diferente a los anticuerpos reivindicados, en comparación con el efecto de los anticuerpos del arte previo. Específicamente, los anticuerpos humanizados anti-PAI-1 de la presente solicitud tienen el efecto técnico de neutralizar la actividad de PAI-1 mediante la conversión de PAI-1 en un sustrato para el inhibidor del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA), configuración denominada como “confirmación de sustrato”, tal como se describe en la descripción de la solicitud:

“se describe en la presente memoria un anticuerpo monoclonal aislado que se une a un complejo de PAI-1/vitronectina. En otro aspecto, se describe en la presente memoria un anticuerpo monoclonal aislado que neutraliza la actividad de PAI-1 mediante la inducción de conformación de sustrato de PAI-1” (pág. 21, líneas 28 a 30)

[subrayado fuera del texto]

Por el contrario, como bien lo indica el examinador, los anticuerpos divulgados por **D1** inducen una **conformación latente**, tal como lo señala **D1** en el párrafo 0072:

“los anticuerpos y fragmentos de unión de los mismos... que se unen a PAI-1 y/o inducen el cambio conformacional de PAI-1 a su forma latente.”

[subrayado fuera del texto]

De esta forma, si bien es cierto que ambos anticuerpos se unen a PAI-1 e inhiben su función, dicha inhibición de PAI-1 se obtiene por mecanismos diferentes. En particular, el efecto inhibitorio de los anticuerpos de la presente solicitud se logra por medio de la conversión de PAI-1 a una conformación de sustrato, tal como se divulga al menos en el ejemplo 17 de la solicitud (pág. 134, línea 17 a pág. 135, línea 8), en donde se evalúa el efecto del anticuerpo A44V11 en la neutralización de PAI-1 en células primarias de pulmón humano. Cabe resaltar que el anticuerpo A44V11 es una variante humanizada del anticuerpo A44 que comprende un HC3 de SEQ ID NO: 86 y LC2 de SEQ ID NO: 93. Los resultados de dicho ensayo mostraron que las células pulmonares tratadas con el anticuerpo A44V11 después de la estimulación con TGFβ (el cual estimula la producción de fibrinógeno) presentan una banda de PAI-1 en forma de doblete, que corresponde a la forma escindida de PAI-1 (véase la Figura 26, carril 5), mientras que las células tratadas con IgG de control no muestran esta formación en doblete (véase la Figura 26, carril 6). **Dicho estudio demuestra que el anticuerpo A44V11 induce la conformación de sustrato de PAI-1 endógeno**, lo que permite que PAI-1 sea escindido por la proteasa. Por lo tanto, resulta evidente que los anticuerpos reclamados no solo son estructuralmente diferentes al menos a nivel de las secuencias de los CDRs, sino que también se diferencian funcionalmente de los anticuerpos divulgados por **D1**.

En cuanto a **D2**, el examinador indica que dicho documento supuestamente describe variantes de anticuerpos humanizados de manera general, y mecanismos para llevar a

cabo ingeniería y mutagénesis en los CDRs y en las regiones marco para proporcionar anticuerpos diversos que se unan al mismo epítoto. Sin embargo, en vista de las diferencias aquí descritas entre la estructura y efecto técnico de los anticuerpos anti-PAI-1 de la presente solicitud y los del arte previo, se hace evidente que ninguna de las enseñanzas contenidas en **D2** puede remediar las deficiencias de **D1**.

A la luz de los argumentos aquí presentados y los demás contenidos en el expediente de la solicitud, resulta claro que la técnica anterior contenida en los documentos **D1** y **D2** no ofrece enseñanza alguna para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda producir un anticuerpo monoclonal humanizado que comprende las secuencias divulgadas en la reivindicación 1 y que se une específicamente a PAI-1, en donde además dicha unión resulte en la inhibición de la neutralización de PAI-1 por medio de la inducción de PAI-1 específicamente a la conformación de sustrato para el inhibidor del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA).

En vista de lo anterior, es posible afirmar que los anticuerpos monoclonales humanizados que se unen específicamente a PAI-1 de las reivindicaciones 1 a 7 de la presente solicitud son novedosos e implican una actividad inventiva, cumpliendo así con el requisito de nivel inventivo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

En consecuencia, se solicita atentamente continuar su trámite y ordenar su publicación.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/nm
P4315
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO