

Señor  
**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
E. S. D.

REF: Expediente No. **16172376**, solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC. Título: ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS QUE SE UNEN A BETAKLOTHO Y AL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 1.**

### **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. 4449 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 17 de abril de 2018.

#### **1. Unidad de invención**

Me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud fue modificado de manera que este incluye las reivindicaciones que se dirigen únicamente a la materia del Grupo inventivo I señalado por el Señor Examinador. Específicamente, las reivindicaciones definen anticuerpos anti-beta-Klotho (KLB) que corresponden al anticuerpo anti-KLB 8C5 y anticuerpos biespecíficos que se unen a KLB y al Receptor del Factor de Crecimiento Fibroblástico 1c (FGFR1c) que incluye un brazo anti-KLB que corresponde al anticuerpo anti-KLB 8C5.

#### **2. Reivindicaciones**

En primera medida, me permito señalar que, en el Capítulo Reivindicatorio aquí presentado se redujo el número de reivindicaciones independientes y cada una de las reivindicaciones independientes define un producto diferente, por ejemplo, la reivindicación 1 independiente se relaciona con anticuerpos anti-KLB y la reivindicación 4 se relaciona con anticuerpos biespecíficos anti-KLB/FGFR1c. En este sentido, consideramos superada la objeción por falta de concisión y, en consecuencia, de manera respetuosa solicitamos que dicha objeción sea retirada.

Ahora bien, me permito resaltar que las anteriores reivindicaciones 2, 4 - 7 y 10 - 13 fueron canceladas del pliego reivindicatorio, de manera que se consideran superadas las objeciones sobre estas.

Por otra parte, considero pertinente señalar que la anterior reivindicación 3 (ahora reivindicación 4) fue modificada de manera que ahora, además de definir las secuencias de las 6 CDRs para el dominio de unión al antígeno KLB, también define las secuencias de las 6 CDRs del brazo de unión a antígeno del FGFR1c. Por lo tanto, es evidente que la

nueva reivindicación independiente 4 contiene todas las características técnicas esenciales del anticuerpo de la presente invención y, en consecuencia, es completamente claro y preciso. En vista de esto, de manera respetuosa solicito que sea retirada la objeción sobre dicha reivindicación.

Finalmente, de manera respetuosa me permito expresar nuestro total desacuerdo con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 19 y 20 (ahora reivindicaciones 11 y 12), puesto que, contrario a las afirmaciones del examinador, el preámbulo “*una formulación farmacéutica*” no sería interpretada por un versado en farmacia como un método de tratamiento, en su lugar, dicho versado en el campo técnico farmacéutico sabría que el término “*formulación farmacéutica*” es equivalente a “*forma farmacéutica*” y “*composición farmacéutica*” y que cualquiera de estos términos es utilizado de manera indistinta para referirse a la misma materia. Por lo tanto, es evidente que el término utilizado en las nuevas reivindicaciones 11 y 12 es completamente claro.

Adicionalmente, no se entiende de qué manera el término “*formulación farmacéutica*” podría referirse a un método de tratamiento, teniendo en cuenta que en ningún caso una formulación farmacéutica se refiere a una manera de tratar una enfermedad o a un régimen de dosificación o administración de un medicamento o compuesto activo, en cambio, dicho término puede ser entendido como la forma farmacéutica o composición farmacéutica, es decir, un producto.

Además, si para una persona experta en el campo farmacéutico persistiera duda alguna de la materia que se busca proteger en las nuevas reivindicaciones 11 y 12 (un método de tratamiento o una composición farmacéutica), encontraría en la descripción de la presente solicitud que:

*“El término “formulación farmacéutica” se refiere a una preparación que es en tal forma como para permitir que la actividad biológica de un ingrediente activo contenido en el mismo para ser eficaz, y que no contiene componentes adicionales que son inaceptablemente tóxico a un sujeto para el que la formulación sería administrada.”*

(Página 41, líneas 3 – 7).

En este sentido, considero pertinente resaltar que, de acuerdo con el artículo 51 de la Decisión 486/2000, la descripción y las figuras servirán para interpretar las reivindicaciones, razón por la cual, dicho experto en farmacia, en necesidad de dilucidar la materia que se busca reclamar en la presente, entendería, con base en la descripción que, el término “*formulación farmacéutica*” equivale al término “*composición farmacéutica*” sugerido por el examinador. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que sea retirada la objeción sobre las nuevas reivindicaciones 11 y 12.

### 3. Novedad

Me permito indicar que, como se mencionó anteriormente, la anterior reivindicación 2 fue cancelada del pliego reivindicatorio, de manera que se considera superada la objeción por falta de novedad sobre dicha reivindicación.

Adicionalmente, es importante resaltar que las reivindicaciones que aquí se presentan definen materia que no ha sido anticipada o revelada por los documentos del arte previo, de manera que la invención reclamada en la presente debería considerarse novedosa.

### 4. Nivel inventivo

Como se indicó previamente, la anterior reivindicación 3 (ahora reivindicación 4) fue modificada de manera que menciona las secuencias de las 6 CDRs del brazo de unión a antígeno del FGFR1c, es decir que, la nueva reivindicación 4 además de definir las secuencias de las 6 CDRs para el dominio de unión al antígeno KLB, también define las secuencias de las 6 CDRs del brazo de unión a antígeno del FGFR1c. De hecho, considero importante señalar que la nueva reivindicación 4 incluye las características definidas en la anterior reivindicación 11 (reivindicación que no fue objetada por falta de nivel inventivo), esto con el propósito de especificar que el anticuerpo biespecífico anti-KLB/FGFR1c comprende un brazo anti-KLB que se deriva del anticuerpo anti-KLB 8C5 y que el brazo anti-FGFR1c se deriva del anticuerpo anti-FGFR1c YW182.2, YW182.5 o Y2182.5 YGDY (tabla 7 y ejemplos 11 – 12).

Teniendo en cuenta dicha modificación considero relevante señalar que existen muchas más diferencias entre el anticuerpo que aquí se reclama y el anticuerpo divulgado en el documento D1, una de ellas que, la nueva reivindicación 4 además de mencionar las secuencias para el dominio KLB menciona las secuencias para el dominio FGFR1c. En este sentido, contrario a la afirmación del examinador, permiten evidenciar un efecto técnico asociado a la presente invención, como se explica más adelante.

No obstante, de manera respetuosa me permito resaltar que, de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486/2000, “se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para un versado en la materia, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”, razón por la que la evaluación del nivel inventivo de la presente invención realizada por el examinador en el Oficio No. 4449 es errónea, teniendo en cuenta que está basada en la no evidencia de un efecto técnico asociado y no en las enseñanzas de los documentos del arte previo en combinación (documentos D1 y D2) que indicarían que la invención que aquí se reclama es obvia.

Aun así, teniendo presente que la demostración de un efecto técnico en la invención no corresponde a la característica principal para identificar si una invención es inventiva, la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho menciona que dicha característica es un indicio de nivel inventivo, por lo que, a continuación, me permito explicar uno de los efectos técnicos asociados a los

anticuerpos de la presente invención, específicamente al anticuerpo reclamado en la nueva reivindicación 4. En la siguiente figura (figura 30 de la descripción) se evidencia que el anticuerpo definido en la reivindicación 4 posee una actividad o afinidad de unión similar al anticuerpo FGFR1 solo (es decir, sin la modificación en uno de sus brazos), sin embargo, el anticuerpo de la presente invención corresponde a una variante que posee un brazo anti KLB y el otro brazo anti FGFR1, como se ha mencionado a lo largo de este memorial.

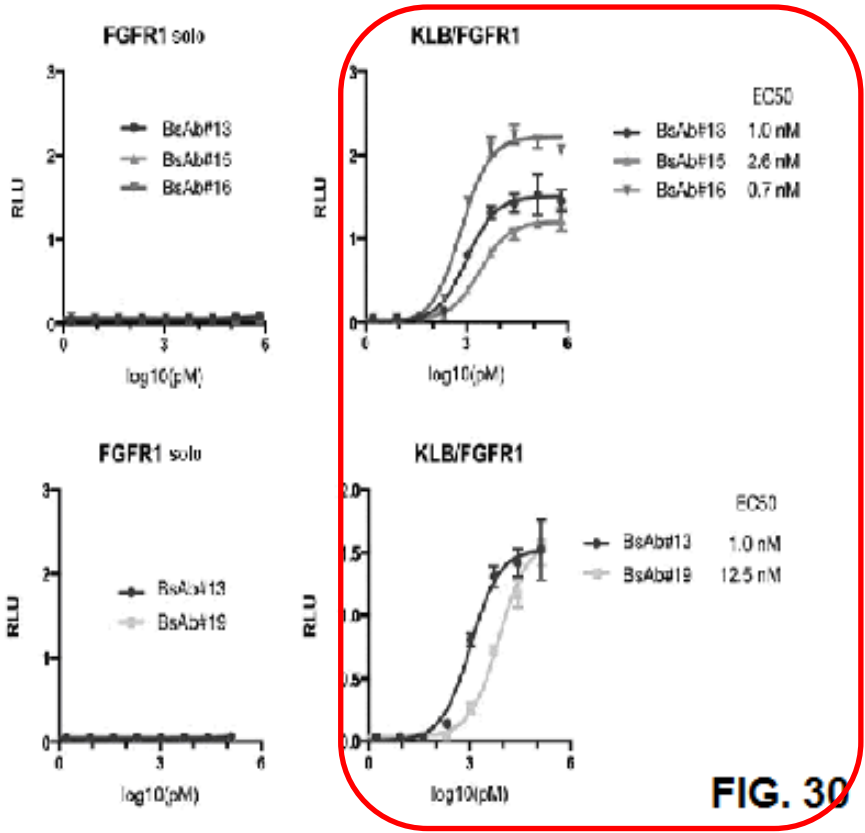


FIG. 30

Adicionalmente, la descripción de la presente solicitud menciona que:

*“Como se observó anteriormente, cada combinación de anticuerpo biespecífico indujo la actividad de luciferasa de una manera dependiente de la dosis en células que expresaban hFGFR1c y hKLB recombinante, pero no en células sin expresión de KLB (Fig. 30). Estos datos confirman que estas variantes modificadas conservan las ventajas de los anticuerpos originales, por ejemplo, BsAb13. La afinidad de unión de un anticuerpo anti-KLB/anti-FGFR1 que tiene una rama 8C5 humanizada (8C5.K4.M4L.H3.KNV) y una rama YW182.5\_YGDY a complejos KLB/FGFR1c humanos, de mono cynomolgus, y de ratón sobre la superficie de las células HEK293 humanas se muestran en la Tabla 10.”*

Tabla 10. Afinidades de Unión.

| Línea Celular       | Anticuerpo anti-KLB/anti-FGFR1c<br>K <sub>d</sub> (nM) | K <sub>d</sub> (nM)<br>Promedio | Desviación estándar |
|---------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 293huKLB/huR1c      | 1,87                                                   | 1,88                            | 0,06                |
|                     | 1,95                                                   |                                 |                     |
|                     | 1,83                                                   |                                 |                     |
| 293cynoKLB/cy noR1c | 2,54                                                   | 2,55                            | 0,25                |
|                     | 2,80                                                   |                                 |                     |
|                     | 2,31                                                   |                                 |                     |
| 293msKLB/msR1c      | 4,12                                                   | 3,92                            | 0,17                |
|                     | 3,85                                                   |                                 |                     |
|                     | 3,80                                                   |                                 |                     |

(Páginas 170 – 171)

Teniendo en cuenta la figura 30 y el anterior extracto de la descripción, es evidente que la presente invención presenta un efecto técnico, en específico, dicho efecto técnico se relaciona con la capacidad de mantener la actividad anti-FGFR1 y, adicionalmente posee actividad KLB, razón suficiente para que se considere que existe un indicio de nivel inventivo en la presente.

Ahora bien, teniendo en cuenta las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486, mencionado anteriormente, es claro que un análisis objetivo del nivel inventivo de una invención se basa en la no obviedad de la obtención del producto o método reclamado, en este caso del anticuerpo biespecífico definido en la nueva reivindicación 4, a partir de las enseñanzas del arte previo, en particular, de los documentos D1 y D2 citados por el señor examinador. En este sentido, me permito señalar que, como bien se indica en el análisis de patentabilidad del Oficio No. 4449, el documento D1 no revela ni sugiere las secuencias de aminoácidos del anticuerpo que aquí se revela, tanto para el brazo anti-KLB como para el brazo anti-FGFR1c solos o en el mismo anticuerpo biespecífico.

De acuerdo con lo anterior, se esperaría que el documento D2 enseñara o sugiriera cómo modificar las secuencias de aminoácidos del anticuerpo revelado en el documento D1 para formar el anticuerpo biespecífico de la presente solicitud. Sin embargo, el documento D2 no suple dichas deficiencias del documento D1, por el contrario, el documento D2 corresponde a una enseñanza lejana de proteínas de unión que si bien se pueden unir a beta-Klotho y a FGFR1c, tienen una estructura totalmente diferente a la del anticuerpo biespecífico aquí reclamado. Por lo tanto, es evidente que ni el documento D2 ni el documento D1 solos o en combinación enseñarían o sugerirían el anticuerpo que aquí se reclama.

En vista de esto, para una persona experta en el campo biotecnológico no sería obvio a partir de su conocimiento técnico y de las enseñanzas de los documentos citados D1 y D2 llegar a la obtención del anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4, puesto que:

- i) los documentos citados no proporcionan las secuencias de cada uno de los brazos del anticuerpo de la presente invención,
- ii) el arte previo citado no enseña la obtención de anticuerpos biespecíficos,
- iii) los documentos D1 y D2 solos o en combinación no enseñan un anticuerpo biespecífico con las secuencias de las CDRs reclamadas, y
- iv) en el estado del arte no se sugiere o se divulga un anticuerpo biespecífico anti-KLB/FGFR1c que, al modificarse uno de sus brazos mantenga la actividad anti KLB y anti FGFR1c de manera concomitante.

Por el contrario, una persona normalmente versada en el campo biotecnológico esperaría que, al modificar la estructura de un anticuerpo, en específico un brazo por completo de este, se perdiera la actividad o al menos se disminuyera, razón por la que, es evidente que los inventores de la presente invención, en específico, para la obtención del anticuerpo de la nueva reivindicación 4 requirieron de una actividad inventiva considerable, obteniendo así un resultado completamente inesperado.

En conclusión, de acuerdo con los argumentos aquí proporcionados, es evidente que la reivindicación 4 y en general las reivindicaciones tal como se presentan en el presente memorial son inventivas en relación con los documentos D1 y D2.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito 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.

#### **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio.

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