

REIVINDICACIONES

1. Un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano CARACTERIZADO PORQUE se selecciona de un grupo que consiste en los componentes (a) y (b) que se detallan a continuación:

(a) un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano que comprende un fragmento de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 5 y una cadena liviana que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 8; y

(b) un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano que comprende un fragmento de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 5, en donde el residuo de glutamina que se encuentra en la posición que corresponde al aminoácido 1 de SEQ ID NO: 5 ha sido modificado para obtener un ácido piroglutámico y una cadena liviana que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 8.

2. El fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende un fragmento de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 5 y una cadena liviana que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 8.

3. El fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende un fragmento de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 5, donde el residuo de glutamina que se encuentra en la posición que corresponde al aminoácido 1 de SEQ ID NO: 5 ha sido modificado para obtener un ácido piroglutámico, y una cadena liviana que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 8.

4. Un método para producir un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano, CARACTERIZADO PORQUE comprende cultivar una célula huésped que se selecciona de un grupo que consiste en los componentes (a) y (b) que se detallan a continuación:

(a) una célula huésped que ha sido transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia de bases que codifica el fragmento de la cadena pesada del fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano de acuerdo con la Reivindicación 1, y un polinucleótido que comprende una secuencia de bases que codifica la cadena liviana de dicho fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano; y

(b) una célula huésped que ha sido transformada con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia de bases que codifica el fragmento de la cadena pesada de un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano de acuerdo con la Reivindicación 1, y con un vector de expresión que comprende un polinucleótido que comprende una secuencia de bases que codifica la cadena liviana de dicho fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano.

5. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano de acuerdo con la Reivindicación 2, el fragmento del anticuerpo Fab anti-NGF humano de acuerdo con la Reivindicación 3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

LAG\LAG\ID-642184\WPC17649

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2017/0012397

Asunto: Solicitud de patente para FRAGMENTO DE ANTICUERPO FAB ANTI-NGF HUMANO

Solicitante: ASTELLAS PHARMA INC.

Fecha de solicitud: 30 de noviembre de 2017

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **1677**, notificado por fijación en lista el 28 de marzo de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **6** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Las antiguas reivindicaciones 3 y 5 a 7 han sido eliminadas;

2. La reivindicación 1 ha sido modificada para especificar la modificación postraducciona y su posición dentro de la secuencia. El soporte para esta modificación se encuentra en el último párrafo de la página 8;

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de la objeción 1, según la cual esta no era clara porque no mencionaba la posición ni el tipo de modificación postraducciona, se desea poner de presente que el Solicitante ha modificado la nueva reivindicación 1 a fin de especificar la modificación postraducciona y la posición de esta. De esta manera, la reivindicación 1 modificada cumple con la sugerencia realizada por el Examinador y en tal sentido, debe ser considerada como clara.

2. El Examinador consideró que las antiguas reivindicaciones 5 y 6 no eran claras porque no incluían las secuencias de los productos de ácido nucleico aislado y vector. Con respecto a esta objeción es preciso una vez más recordar que las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas y, por tanto, se deberá dar por superada cualquier objeción relacionada con las mismas.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó un documento como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

D1, referido al documento US2014/0227287 titulado *“Novel anti-human NGF antibody”* que se relaciona con un fragmento Fab de un anticuerpo anti-NGF humano.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

1. El Examinador ha considerado que la antigua reivindicación 1 no era nueva porque supuestamente todas sus características esenciales habían sido previamente divulgadas por el documento D1. Con respecto a la novedad de la invención se desea señalar lo siguiente:

2. El objeto de la presente solicitud se relaciona con un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF con las siguientes características, de acuerdo con la reivindicación 1 modificada:

“Un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano CARACTERIZADO PORQUE se selecciona de un grupo que consiste en los componentes (a) y (b) que se detallan a continuación:

(a) un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano que comprende un fragmento de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 5 y una cadena liviana que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 8; y

(b) un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano que comprende un fragmento de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 5, en donde el residuo de glutamina que se encuentra en la posición que corresponde al aminoácido 1 de SEQ ID NO: 5 ha sido modificado para obtener un ácido piroglutámico y una cadena liviana que consiste en la secuencia de aminoácidos que se representa en SEQ ID NO: 8”.

3. Un anticuerpo anti-NGF humano ha sido reportado que tiene un efecto analgésico contra el dolor, como artralgia que acompaña a la osteoporosis, dolor de espalda crónico y cistalgia que acompaña la cistitis intersticial. A la fecha, muchos anticuerpos anti-NGF humanos como Tanezumab han sido evaluados en ensayos clínico (párrafo [0005] de D1). Por otra parte, con respecto a los anticuerpos anti-NGF humanos, en D1 se ha reportado que hay muchos riesgos como la neuro inhibición del desarrollo fetal por la transferencia de anticuerpos al feto y la formación de trombo por complejos inmunes (de acuerdo con los párrafos [0007] y [0008] de D1). Para resolver estos problemas, los inventores de D1 produjeron un anticuerpo anti-NGF humano Fab' y encontraron que este fragmento Fab' tiene un fuerte efecto farmacéutico mientras que reduce el riesgo de efectos secundarios derivados del anticuerpo anti-NGF humano. Sin embargo, cuando el anticuerpo anti-NGF humano es administrado localmente en el sitio para el tratamiento del dolor postoperatorio, si la concentración sanguínea sistémica se reduce rápidamente mientras se mantiene el efecto farmacológico local, es posible y sería muy beneficioso reducir los efectos secundarios como el dolor de cabeza y las anomalías sensoriales causadas por la alta concentración sistémica en sangre del anticuerpo anti-NGF humano.

4. Para resolver estos problemas, los inventores de la presente Solicitud produjeron el fragmento Fab del anticuerpo anti-NGF humano que tiene las características anteriores como se muestra en la Reivindicación 1, y encontraron que este fragmento Fab tiene un

efecto excelente. Como se describe a continuación, el fragmento Fab del anticuerpo anti-NGF humano de la presente invención no se describe en D1. Además, el fragmento Fab del anticuerpo anti-NGF humano de la presente invención no es evidente a partir de D1.

5. El Examinador afirma que *"Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 ya se han divulgado en el documento D1, página 2, párrafos [0038], [0039]. Por lo tanto, la reivindicación 1 carece de novedad"*. Sin embargo, esta afirmación no es correcta.

Como se describió anteriormente, la presente invención se refiere a un fragmento Fab de anticuerpo anti-NGF humano que tiene las características descritas en la Reivindicación 1. Sin embargo, la página 2, párrafos [0038] y [0039] de D1 no dice nada sobre tales características. Además, el fragmento de anticuerpo anti-NGF humano descrito en D1 es un fragmento de Fab, y de hecho las secuencias de aminoácidos del fragmento de cadena pesada de Fab que se describen en D1 tienen 230 y 232 residuos. Por otro lado, el fragmento de cadena pesada Fab del anticuerpo anti-NGF humano de la presente invención tiene 225 residuos (SEC ID NO: 5); es decir, entre 5 y 7 residuos de aminoácidos más corto que el fragmento de la cadena pesada de Fab 'descritos en D1. Por lo tanto, el fragmento de cadena pesada Fab del anticuerpo anti-NGF humano de la presente invención es diferente del fragmento de cadena pesada de Fab descrito en D1.

Además, la presente invención permite que la concentración sanguínea sistémica se reduzca rápidamente para disminuir los efectos secundarios mientras se mantiene el efecto farmacológico local, cuando el anticuerpo anti-NGF humano se administra localmente en el sitio tratado.

Para producir un fármaco que comprenda un anticuerpo anti-NGF humano capaz de reducir de manera temprana la concentración sanguínea sistémica mientras se mantienen los efectos farmacológicos locales, los inventores de la presente Solicitud prepararon una pluralidad de fragmentos Fab de anticuerpo anti-NGF humano (h1f.6, h1f.7 y h1f.8) y los evaluaron. Estos fragmentos Fab exhiben una alta actividad equivalente a la del fragmento 1-15 (N52D-A) -Fab 'descrito en D1 (Ejemplo 2). Además, estos fragmentos Fab también son más estables que los fragmentos 1-15 (N52D-A) -Fab' (Ejemplo 3). Además, entre los fragmentos Fab preparados y el fragmento 1-15 (N52D-A) -Fab', se encontró que "h1f.6" (que tiene la característica del fragmento Fab descrito en las reivindicaciones) mostró la menor pérdida de actividad después del almacenamiento y tenía una alta estabilidad de almacenamiento (Ejemplo 4 y párrafo [0072] de la descripción).

Además, en la prueba del efecto analgésico usando el modelo de dolor postoperatorio (Ejemplo 8), h1f.6 mostró el efecto analgésico farmacológicamente equivalente a 1-15 (N52D-A) -Fab'-10kPEG descrito en D1. Así mismo, al medir la concentración de anticuerpos en tejido y plasma a las 24 horas después de la administración local, aunque la concentración de músculo plantar en el grupo administrado 1-15 (N52D-A) -Fab'-10kPEG fue de 46,2 ng/ml, que en el grupo administrado h1f.6 fue de 132 ng/ml. De manera concreta, los inventores encontraron que la concentración muscular plantar a las 24 horas después de la administración local de h1f.6 era aproximadamente tres veces mayor que la de 1-15 (N52D-A) -Fab'-10kPEG.

Además, dado que las concentraciones plasmáticas en el grupo administrado 1-15 (N52D-A) -Fab'-10kPEG y h1f.6 fueron 65,1 ng/mL y 0,23 ng/mL, respectivamente, cada relación de concentración de la relación de concentración del músculo plantar / plasma fueron 0,71 y 628, respectivamente. Es decir, al comparar la administración local con la plantar, la proporción de concentración de h1f.6 fue 800 veces más alta que la de 1-15 (N52D-A) -Fab'-10kPEG (Ejemplo 9). Estos hechos sugieren que el fragmento Fab del anticuerpo anti-NGF humano de la presente invención tiene un efecto de reducción temprana en la concentración sanguínea sistémica mientras mantiene la eficacia local, por lo que se logra la reducción de los efectos secundarios sistémicos.

Como se describió anteriormente, el problema de la presente invención es proporcionar un fármaco de anticuerpo anti-NGF humano capaz de causar una reducción temprana de la concentración sanguínea sistémica mientras se mantienen los efectos farmacológicos locales, cuando se usa el anticuerpo para el tratamiento por administración local. Por lo tanto, la presente invención es una invención que tiene características técnicas diferentes de las del fragmento Fab del anticuerpo anti-NGF humano descrito en D1.

Teniendo en cuenta los argumentos y las modificaciones presentadas en el presente memorial, se concluye que el documento citado como arte previo no anticipa la materia divulgada por la presente invención y tampoco sería suficiente para que una persona versada en la materia llegara al fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano reclamado, y se le solicita respetuosamente al Examinador reconozca que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

V. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016.

VI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **6** reivindicaciones;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-17649-0841-0001-6
LAG\LAG\ID-304697\WPC17649
No. M-2019-304697\LAG