

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-AB2 BIO SA.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROTEÍNA INHIBIDORA DE IL-18 (IL-18BP) EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS".-Clase G01N 33/48.-Expediente número NC2017/0008940.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 26 de julio de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **6749** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción y el nivel inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Modificación del capítulo reivindicatorio

Es deseo del solicitante realizar de manera voluntaria una modificación voluntaria sobre el capítulo reivindicatorio presentado, de tal forma que el capítulo modificado pasa a estar conformado por **2 reivindicaciones**, como se explica a continuación:

- En la **reivindicación 1**, con el fin de otorgarle claridad a la materia reclamada, se especificó el rango de porcentajes en los que se encuentran presentes las variantes de delección de N-terminal y/o C-terminal. Así mismo, se especificó que la IL-18BP corresponde a r-hIL-18BP humana y las isoformas reclamadas se restringieron a la a y la c. Estas modificaciones tienen pleno sustento en las páginas 6 y 9 de la descripción.
- Me permito señalar que la reivindicación **3** fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **2 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a composiciones

que comprenden un inhibidor de IL-18 o uno de sus fragmentos activos, y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara porque define una composición que comprende un inhibidor de IL-18 en términos de que esta comprende la isoforma b caracterizada por la secuencia de SEQ ID NO: 338. Sin embargo, la memoria descriptiva indica que dicha secuencia no corresponde a la isoforma b sino por el contrario hace referencia a la CDR-3 de la región variable de cadena pesada (VH) del anticuerpo 131B4. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes."*

En relación con esta objeción, por favor note que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio referida en el apartado anterior, la reivindicación no hace referencia a la isoforma b.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 1 no es clara ni concisa ya que define una composición que comprende un inhibidor de IL-18 en términos de que esta comprende "(...) variantes de delección de N-terminal y/o C-terminal, que están presentes en una cantidad de menos del 30% (...)" y "(...) dichas variantes de delección comprenden delecciones de entre 1 y 5 residuos de aminoácidos en el extremo C-terminal de la IL-18BP y/o entre 1 y 30 residuos de aminoácidos en el extremo N terminal de la IL-18BP (...)", las cuales son frases imprecisas que no mencionan las posiciones exactas donde se realizan las mutaciones, ni el número de delecciones específicas realizadas dentro de los extremos C-terminal o N-terminal de la IL-18BP, por lo cual se abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incorporar las características técnicas estructurales completas de la IL-18BP reivindicada con el objetivo de distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica."*

En respuesta a esta objeción, por favor note que las variantes mencionadas en esta reivindicación no pueden ser definidas de manera más precisa pues son generadas al azar por el efecto de la actividad enzimática.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, solicito amablemente sea retirada esta objeción.

- *"La reivindicación 1 no es clara porque el término: "(...) de menos del 30% (...)" es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

Teniendo en cuenta la sugerencia del señor Examinador, por favor note que la reivindicación 1 fue modificada de manera que el término "de menos del 30%" fue reemplazado por el intervalo "entre 2,5% y 30%". Así, esta reivindicación define de manera más clara la materia a reclamar.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente sea retirada esta objeción.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el señor examinador. Asimismo, dicho capítulo cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. DESCRIPCIÓN

En relación con la descripción, el examinador afirma que ésta solo divulga el desarrollo de una composición que comprende una glicoproteína r-hIL-18BP soluble de 164 aminoácidos (isoforma a con secuencia SEQ ID NO:7) libre de variantes de delección N-terminal y/o C-terminal de IL-18BP que contiene 2% y 8%, pero menos de 10% de dichas variantes, con una concentración de 80mg de rhIL-18BP. En este sentido, el examinador afirma que la descripción no soporta plenamente lo reclamado en el capítulo reivindicatorio.

En este sentido, por favor note que, la reivindicación 1 fue modificada de manera que ahora especifica que la IL-18BP es "... rhIL-18BP humana". Así mismo, con el fin de otorgarle claridad a las variantes de delección, esta reivindicación fue modificada de manera que precisa que éstas están "presentes en una cantidad entre 2,5% y 30%".

Finalmente, me permito resaltar que las isoformas b y d se eliminaron de la reivindicación 1, de manera que ahora se reclaman solamente las isoformas a y c.

A este respecto, me permito aclarar que la isoforma c es conocida por mostrar una potencia inhibitoria similar a IL18Bpa. Evidencia de esto puede encontrarse en la literatura especializada, por ejemplo, en el Anexo 1 del presente memorial, entonces, no habría razón para creer que la isoforma c se comporte de manera diferente que la isoforma a.

De este modo, el capítulo reivindicatorio tiene pleno sustento en la descripción de la presente solicitud.

5. NIVEL INVENTIVO

El examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 3 actualmente presentadas carecería de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1** "*Interleukin-18 binding proteins, their preparation and use*" (US/2005/0064541), **D2** "*Active variants of the il-18 binding protein and medical uses thereof*" (WO/2004/101617) y **D3** "*Anti-IL-18 antibodies and their uses*" (WO/2012/085015).

En conexión con lo anterior, el examinador inicialmente afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga composiciones farmacéuticas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, que comprenden un inhibidor de IL-18, tal como una proteína de unión de IL-18 (IL-18BP).

De otro lado, el examinador señala que la diferencia entre la invención de la presente solicitud y la composición de D1, consiste en que la primera comprende variantes de delección de N-terminal y/o C-terminal, que están presentes en una cantidad de menos del 30%; en donde dichas variantes de delección comprenden deleciones de entre 1 y 5 residuos de aminoácidos en el extremo C-terminal de la IL-18BP y/o entre 1 y 30 residuos de aminoácidos en el extremo N terminal de la IL-18BP.

Así mismo, el examinador señala que la diferencia encontrada no parece conceder un efecto técnico a la invención.

Adicionalmente, el examinador señala que el hecho de incluir variantes de delección en los residuos aminoácidos C-terminal de la proteína de unión de IL-18 (IL-18BP) en una composición, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un inhibidor de IL-18, tal como una proteína de unión de IL-18 (IL-18BP), que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 1, la cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la IL-18BP isoforma (a) caracterizada por la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 7 reivindicada. En este sentido, el examinador resalta que, en realizaciones

particulares, se indica que una variante de la proteína de unión de IL-18 (IL-18BP) carece del residuo de glicina (G) en el C-terminal.

En consecuencia, el examinador afirma que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las variantes de delección en los residuos aminoácidos C-terminal de la proteína de unión de IL-18 (IL-18BP) del documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual concluye que el objeto de la invención es obvio.

Asimismo, el examinador asegura que la reivindicación 2 tampoco cumple el requisito de nivel inventivo.

Finalmente, el examinador considera que D3 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, porque divulga un método para detectar y/o medir IL-18 libre en fluidos corporales, el cual es útil para discriminar entre IL-18 que está unida a IL-18BP e IL-18 libre.

De otro lado, el examinador señala que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el método *in vitro* divulgado en D3, consiste en que la IL-18 libre, es reconocida por la composición que comprende la IL-18BP que contiene variantes de delección de N-terminal y/o C-terminal, que están presentes en una cantidad de menos del 30%.

Adicionalmente, el examinador señala que el efecto técnico asociado a esta diferencia consiste en que la afinidad de unión de la IL-18BP isoforma (a) caracterizada por la SEQ ID NO: 7 por la IL-18 libre, presentó una K_D que oscila entre 20 y 30 pM estimada por BIAcore.

Sin embargo, el examinador señala que el hecho de incluir variantes de delección en los residuos aminoácidos C-terminal de la proteína de unión de IL-18 (IL-18BP) en una composición, ya está divulgado en el documento D2.

En consecuencia, el examinador afirma que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la composición que comprende variantes de delección en los residuos aminoácidos C-terminal de la proteína de unión de IL-18 (IL-18BP) del documento D2 en el método *in vitro* para detectar y/o medir la IL-18 libre en fluidos corporales divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud, por lo cual concluye que el objeto de la invención es obvio.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el examinador, las composiciones que comprenden un inhibidor de IL-

18 o uno de sus fragmentos activos de la presente invención no pueden deducirse de manera obvia a partir del arte previo y demuestran un efecto técnico sorprendente.

Así, me permito exponer los siguientes argumentos:

La presente invención, tal como es reclamada proporciona por primera vez una composición que comprende una proteína de unión IL-18 recombinante humana y variantes de delección de la misma, en donde dichas variantes están presentes entre el 2,5% y el 30%. Este intervalo de variantes de delección se logra a partir de la aplicación de una secuencia muy específica de pasos de purificación contenidos en la descripción de la presente solicitud.

A continuación, me permito exponer diferentes apartados de la descripción que demuestran el efecto técnico sorprendente e inesperado de la composición reclamada por la presente solicitud en el modelo de ratón de humo de tabaco.

Así, en la sección 7.4.1 (página 170 de la descripción) se muestra que la composición reclamada presenta una mitigación significativa de la infiltración celular total en el pulmón después de la inducción de la inflamación exacerbada. A esto se suma que la composición inhibe eficientemente la inflamación exacerbada en el modelo de ratón.

En la sección 7.4.2 (página 171 de la descripción) se muestra que la infiltración de neutrófilos fue inhibida por la composición reclamada en los pulmones exacerbados por el humo del tabaco. Esta inhibición pudo confirmarse en la sección 7.4.3 (página 171 de la descripción), donde se muestra que la administración de la composición reclamada mitiga la liberación de G-CSF en las vías respiratorias del pulmón.

Es también sumamente importante evaluar la seguridad de la composición reclamada. En este sentido, en la sección 7.4.4 (página 171 de la descripción) se muestra que la administración de la composición es bien tolerada por el modelo de exacerbación/humo de tabaco de ratón.

Es relevante mencionar que se realizó un ensayo clínico que involucra pacientes con la enfermedad de Still de inicio en adultos (AoSD) donde se pretendía evaluar el uso seguro de la composición reclamada en este tipo de pacientes y la eficacia clínica de la misma. Los resultados de este ensayo (Anexo 2 del presente memorial) evidencian que la composición aquí reclamada presenta un perfil de seguridad favorable y presenta signos de eficacia en el tratamiento de pacientes con AoSD.

Adicionalmente, me permito resaltar que a la composición reclamada reivindicación 1, se le otorgó la designación "*Breakthrough Therapy Designation*" por la FDA¹, para el tratamiento de condiciones autoinflamatorias asociadas a IL-18. Esta designación solo se les otorga a medicamentos que muestran un potencial excepcional en enfermedades de difícil tratamiento, lo que evidencia la relevancia y el efecto técnico sorprendente de la composición reclamada.

Por otro lado, en contrario a lo expuesto por el señor examinador, ninguno de los documentos citados, solos o en combinación sugieren la composición reclamada en la reivindicación 1.

En este sentido, el señor examinador afirma que el documento D2 divulga las variantes de delección en los residuos de aminoácidos C-terminal de la proteína de unión IL-18 (IL-18BP) en una composición. Sin embargo, me permito aclarar que lo que se divulga en el documento D2 son variantes de delección individuales y su uso en la forma de una composición farmacéutica. Así, el documento D2 **no muestra** que las variantes de delección son más efectivas si están presentes en una composición junto con la proteína sin delección en un nivel del 2,5% al 30%.

Entonces, lo que propone el documento D2 es mezclar las variantes de delección con un interferón y/o un antagonista de TNF con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y esto de ninguna manera sugiere o anticipa la composición reclamada por la presente invención.

En relación con la reivindicación 3, por favor note que esta fue eliminada del capítulo reivindicatorio, por lo que el documento D3 tampoco afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Con base en lo anterior, y a pesar de que el examinador considere que los documentos D1, D2 y D3 proporcionan enseñanzas suficientes para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dichos documentos no enseñan, sugieren o anticipan la composición aquí reclamada. Dado que la reivindicación 2 depende de la reivindicación 1, me permito afirmar que dichos documentos tampoco la enseñan, sugieren o anticipan.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos mencionados, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

¹ http://www.ab2bio.com/download/Press_Release_AB2_Bio_EN_Final.pdf

6. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar composiciones que comprenden un inhibidor de IL-18 o uno de sus fragmentos activos, que están plenamente soportadas dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el señor examinador, se estableció de manera incontrovertible que las composiciones que comprenden un inhibidor de IL-18 o uno de sus fragmentos activos, que son objeto de la solicitud en estudio, no pueden ser derivadas de manera obvia por una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, y, presentan un efecto técnico sorprendente, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de la página 203 que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **2 reivindicaciones**.
- Anexo 1, correspondiente al artículo "*Targeting interleukin 18 with interleukin 18 binding protein*".
- Anexo 2, correspondiente al artículo "*Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease*".

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com