

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 SEGUNDO 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 **8049**, notificado por fijación en lista el 12 de agosto de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **3** reivindicaciones en las que se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2, 3 y 6.

Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. El Examinador ha considerado que las antiguas reivindicaciones 2 y 3 no eran concisas porque supuestamente reclamaban la misma materia de la reivindicación 1. Sobre este respecto se desea poner de presente que las reivindicaciones mencionadas han sido eliminadas en el capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial. Teniendo en cuenta lo anterior, cualquier objeción relacionada con las antiguas reivindicaciones 2 y 3 se entiende como superada.

2. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las antiguas reivindicaciones 5 y 6 porque supuestamente reclamaban la misma materia, se desea

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

poner de presente que el Solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 6. De esta manera la antigua reivindicación 5 (nueva reivindicación 3) es concisa.

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 dos documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. 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 el cual comprende una región variable de la cadena pesada con SEQ ID N° 14 y una región variable de la cadena liviana con SEQ ID N° 12 (Pág. 2, párrs. [0043-0045], pág. 23, reiv. 5). Además de, un método para producir el anticuerpo.
2. D2, referido al documento US2014/0155582 titulado "*Novel Anti-human Ngf Antibody*" que divulga un fragmento Fab de un anticuerpo anti-NGF humano el cual comprende una región variable de la cadena pesada con SEQ ID N° 10 y una región variable de la cadena liviana con SEQ ID N° 12 (Pág. 2, párrs. [0043-0045], pág. 23, reiv. 5). Además de, un método para producir el anticuerpo.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. En primer lugar, deseo resaltar que como resultado del segundo examen de patentabilidad llevado a cabo por su Despacho, se ha reconocido la novedad de la presente invención.
2. Por otra parte, el Examinador afirma que la presente invención carece de nivel inventivo dadas las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Con respecto a la consideración de su Despacho deseo respetuosamente manifestar nuestro desacuerdo por las razones que se exponen a continuación:

La presente invención se relaciona con un fragmento de anticuerpo **Fab** anti-NGF humano que comprende las características técnicas enunciadas en la reivindicación 1, como sigue:

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.

Por otra parte, anticuerpos anti-NGF humano han sido reportados por tener efecto analgésico en dolores como artralgia que acompañan a la osteoporosis, el dolor de espalda crónico y la cistitis que acompaña la cistitis intersticial. Así pues, antes de la presentación de la presente Solicitud, muchos anticuerpos anti- NGF humano como Tanezumab habían sido evaluados en ensayos clínicos (párrafo [0005] de D1). No obstante, también se ha reportado en que la administración de este tipo de anticuerpos puede dar lugar a múltiples efectos adversos como la inhibición del desarrollo neuro fetal por la transferencia de anticuerpos al feto y formación de trombos por la creación de complejos inmunes (párrafos [0007] y [0008] de D1).

Para resolver este problema técnico, los inventores de D1 produjeron un fragmento **Fab'** de anticuerpo anti-NGF humano y encontraron que este fragmento tenía un potente efecto farmacológico, mientras reducía el riesgo de los efectos secundarios asociados con la administración del anticuerpo anti-NGF humano. Sin embargo, cuando el anticuerpo anti-NGF humano se administra localmente en el sitio tratado, (por ejemplo, para el tratamiento del dolor postoperatorio), si la concentración sanguínea sistémica se reduce rápidamente mientras se mantiene el efecto farmacológico local, es posible y también altamente beneficioso reducir otros efectos secundarios tales como dolor de cabeza y anormalidades sensoriales causadas por la alta concentración sistémica en sangre del anticuerpo anti-NGF humano.

De esta manera y a la luz de este problema, los inventores de la presente Solicitud produjeron fragmentos de anticuerpo **Fab** anti-NGF humano con las características descritas en la reivindicación 1, y encontraron que este fragmento **Fab** tiene un excelente

efecto. Así como se describe más adelante, el fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano no es obvio a la luz de D1 y D2.

El Examinador ha considerado de manera errada que el problema técnico debía plantearse como *“¿cómo modificar el fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano de D1 para obtener un fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano?”* Adicionalmente, el Examinador señala que D2 enseña un fragmento de anticuerpo Fab' anti-NGF humano, en donde 2 aminoácidos de la región C terminal han sido eliminados. En consecuencia, el Examinador ha afirmado que una persona con habilidades medias en la materia eliminaría aminoácidos en la región C-terminal del fragmento de anticuerpo Fab anti-NGF humano de D1, como lo enseña D2, llegando así a la materia reivindicada. Sin embargo, consideramos que esta afirmación es completamente incorrecta.

Como se describió anteriormente, el efecto sorprendente e inesperado alcanzado por la presente invención es que cuando se administre el anticuerpo anti-NGF humano, la concentración sistémica del mismo se reduzca rápidamente, mientras se mantiene el efecto farmacológico local. Como resultado, es posible reducir los efectos secundarios como el dolor de cabeza y las anomalías sensoriales causadas por la alta concentración sistémica del anticuerpo anti-NGF humano. Debe notarse que el efecto técnico proporcionado no es simplemente obtener fragmentos de anticuerpo anti-NGF humano, como erróneamente lo afirma el Examinador. Además, ni D1 ni D2 enseñan o sugieren este problema técnico abordado por la presente Solicitud.

Además, D1 y D2 se relacionan con el mismo fragmento Fab' de anticuerpo anti-NGF; y tres fragmentos Fab' del anticuerpo anti-NGF humano (particularmente, 1-15 (N52D) - Fab', 1-15 (N52D-A) - Fab' y 1-15 (N52D-P) - Fab') son exactamente mismo. Entre estos tres fragmentos Fab', 1-15 (N52D-A) - Fab' y 1-15 (N52D-P) - Fab' son 2 aminoácidos más largos que 1-15 (N52D) - Fab'. Esto se debe a que es necesario agregar polietilenglicol (PEG) para extender la vida media de los fragmentos Fab con una vida media corta en la sangre, y se agregaron 2 aminoácidos para aumentar la eficiencia de la aplicación de PEG. El propósito de agregar estos dos aminoácidos es claro a partir de la descripción en el Ejemplo 18 de D1 y D2 (párrafos [0150] y [0151] de D1, y párrafos [0144] y [0145] de D2). Es decir, D1 y D2 sugieren agregar aminoácidos al extremo C de la cadena pesada del fragmento Fab. Por lo tanto, a la luz de las divulgaciones de D1 y D2, un experto en la materia no consideraría eliminar aminoácidos en el lado C-terminal de los fragmentos Fab del anticuerpo NGF humano descritos en D1 y D2.

Además, el Examinador afirma que la diferencia de los efectos entre el fragmento Fab de la presente invención y los fragmentos Fab' en D1 y D2 no se muestra en la Descripción de la Solicitud. Sin embargo, esto tampoco es cierto.

Al respecto quisiera respetuosamente llamar la atención del Examinador sobre la Descripción originalmente presentada, en donde se menciona claramente que para producir un fármaco de anticuerpo anti-NGF humano capaz de reducir tempranamente la concentración sanguínea sistémica mientras se mantienen los efectos farmacológicos locales, los inventores de la presente invención prepararon una pluralidad de fragmentos Fab de anticuerpo anti-NGF humano (h1f.6, h1f.7 y h1f.8) y evaluaron sus funciones. Estos fragmentos Fab exhiben una alta actividad equivalente a la del fragmento 1-15 (N52D-A) - Fab 'descrito en D1 (Ejemplo 2 de la Descripción).

Sin embargo, a este respecto, el Examinador señala que *"la IC₅₀ de 15 (N52D-A) -Fab '(0,023 ug / mL; página 13, párrafo [0154] ejemplo 21) es menor en comparación con la IC₅₀ del anticuerpo de la presente solicitud (es decir, 0,30 ug / mL) (ejemplo 3)"* Sin embargo, aunque la concentración final de NGF como ligando es 50 ng / mL en el Ejemplo 21 de D1, la concentración final de NGF biotinilado como ligando es 350 ng / mL en el Ejemplo 2 de la Descripción. Por lo tanto, no es apropiado comparar ambos valores de IC₅₀. Además, en el Ejemplo 2 de Descripción, se evaluó la actividad del fragmento Fab (h1f.6) de la presente invención y el fragmento 1-15 (N52D-A) -Fab 'divulgado en D1 bajo la misma condición de concentración de ligando, y se confirmó que ambos fragmentos tienen el mismo nivel de IC₅₀ (h1f.6: 0,32 ug / mL; 1-15 (N52D-A) -Fab ': 0,30 ug / mL). Además, con respecto a los efectos secundarios afectados por la formación de dímero, los fragmentos Fab (h1f.6, h1f.7, h1f.8) son más estables que el fragmento 1-15 (N52D-A) - Fab '(ejemplo 3 de la Descripción). Además, entre estos fragmentos Fab y el fragmento 1-15 (N52D-A) -Fab ', se descubrió que "h1f.6", que tiene la característica del fragmento Fab descrito en las reivindicaciones, mostró la menor pérdida de actividad después de almacenamiento y tenía una alta estabilidad de almacenamiento (ejemplo 4 y el párrafo [0072] de la Descripción).

Además, en la prueba de 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. Además, como resultado de medir la concentración de anticuerpos en el tejido y el plasma a las 24 horas después de la administración local, aunque la concentración del músculo plantar en el grupo administrado 1-15 (N52D-A) -Fab'-10kPEG fue 46,2 ng / mL, que en el grupo administrado h1f.6 fue 132 ng / mL. Es decir, los inventores descubrieron que la concentración del

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

Como se describió anteriormente, la Descripción revela el efecto del fragmento Fab del anticuerpo anti-NGF humano de la invención, que es diferente de los fragmentos Fab' del anticuerpo anti-NGF humano en D1 y D2. Además, el problema abordado por la presente invención es proporcionar un fármaco de anticuerpo anti-NGF humano capaz de reducir tempranamente la concentración sanguínea sistémica mientras se mantienen los efectos farmacológicos locales, cuando se usa el anticuerpo para el tratamiento mediante administración local. Este problema ha sido resuelto por el fragmento Fab del anticuerpo anti-NGF humano de la presente invención. En este sentido, ni D1 ni D2 describen ni sugieren tales problemas y soluciones. Además, los efectos de la presente invención no pueden predecirse por los expertos en la materia, basándose en las divulgaciones de D1 y D2.

Quisiera finalmente añadir que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. El análisis de nivel inventivo no puede entonces basarse en si la invención era posible de desarrollarse, pues esto haría de todas las invenciones obvias y, tal y como se evidencia, existe. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis no es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta de sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es mejor que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

Teniendo en cuenta los argumentos presentados en este memorial, se concluye que los documentos citados como arte previo no anticipan la materia divulgada por la presente invención y tampoco serían 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 otro 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 **03** reivindicaciones;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908