

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2018/0006555

Asunto: Solicitud de patente para: MOLÉCULAS DE ANTICUERPOS QUE SE UNEN AL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF ALFA)”

Solicitante: UCB BIOPHARMA SPRL

Fecha de solicitud: 26 de junio de 2018

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 **8318**, notificado por fijación en lista el 14 de agosto de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **28** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 7, 8, 20 y 21;
2. Se han unificado las reivindicaciones 1 y 2 a fin de caracterizar completamente el anticuerpo de anti-TNF por las secuencias de su cadena pesada y ligera. Así mismo, la secuencia de la CDR L2 se ha limitado a las SEQ ID NO. 6 o 7;
3. En las nuevas reivindicaciones 6 a 8 (antiguas 9 a 11) se ha especificado que las secuencias corresponden a “*los dominios variables*” de las cadenas correspondientes;
4. Las modalidades preferidas de las antiguas reivindicaciones 16 y 17 se han incluido en nuevas reivindicaciones dependientes;
5. Se han ajustado la numeración y las dependencias de acuerdo con las modificaciones realizadas;

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.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. El Examinador ha considerado que la antigua reivindicación 1 no era clara ni estaba soportada en la descripción porque supuestamente definía el anticuerpo reclamado en términos parciales. Sobre este particular, deseo poner de presente que tal y como se mencionó en el numeral I del presente memorial, la materia de las antiguas reivindicaciones 1 y 2 ha sido unida a fin de definir el anticuerpo de anti-TNF o fragmento de unión del mismo por las secuencias de su cadena pesada y ligera. Mas particularmente, se ha limitado el anticuerpo reclamado a las secuencias del anticuerpo 2109. Teniendo en cuenta que la nueva reivindicación 1 ahora caracteriza completamente al anticuerpo y es autosuficiente, se da por superada esta objeción.

2. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las antiguas reivindicaciones 9 a 13, según la cual estas no eran claras, deseo poner de presente que dichas reivindicaciones (nuevas reivindicaciones 6 a 8) han sido modificadas a fin de especificar que las secuencias corresponden al dominio variable de la cadena pesada y/o ligera. Así, considerando que se ha atendido la sugerencia del señor Examinador, se da por superada esta objeción.

3. El Examinador ha considerado que las antiguas reivindicaciones 16 y 17 no eran clara por comprender la expresión “*por ejemplo*”. Respecto a lo anterior, deseo una vez más mencionar que estas reivindicaciones fueron ajustadas eliminando el término objetado e incluyendo las modalidades preferidas en reivindicaciones dependientes. En tal sentido, se da por superada esta objeción.

4. Finalmente, el Examinador considera que las antiguas reivindicaciones 20 y 21 no eran claras ni se encontraban sustentadas en la descripción porque estas caracterizaban el anticuerpo anti-TNF reclamado por el antígeno al cual se une. Sobre este particular, es preciso una vez más llamar la atención del Examinador sobre el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, en el cual se han eliminado estas reivindicaciones. Así pues, esta objeción también deberá ser retirada.

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. EN CUANTO A LA DESCRIPCION

El Examinador ha considerado que *la descripción no divulgaba de manera suficiente la invención porque supuestamente esta no presenta el desarrollo concreto ni explícito con pruebas técnicas, de un anticuerpo anti-TNF o fragmento de unión al antígeno de este caracterizado por una región variable de cadena pesada (VH) que comprende las CDR-H1 de SEQ ID NO: 1; CDR-H2 de SEQ ID NO: 2; CDR-H3 de SEQ ID NO: 3; y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende las CDR-L1 de SEQ ID NO: 4 o 5; CDR-L2 de SEQ ID NO: 8 y 9; y CDR-H3 de SEQ ID NO: 10. En este sentido, la memoria descriptiva evidencia específicamente el diseño y caracterización del anticuerpo CA2109.*

Respecto a lo anterior, es preciso llamar la atención del Examinador sobre el capítulo reivindicatorio modificado, el cual se ha ajustado para reclamar particularmente el anticuerpo CA2109. Teniendo en cuenta que la nueva materia se ajusta a lo sugerido por el Examinador e igualmente ejemplificado y caracterizado a lo largo de la descripción, se debería de entender como superada esta objeción.

Por otra parte, y con respecto a la observación del Examinador, según la cual *en la descripción no se ejemplificaba el desarrollo de un anticuerpo anti-TNF o fragmento de unión al antígeno conjugado con un polímero tal como PEG con un peso molecular de 5 a 50 KDa*, se desea poner de presente que esta configuración corresponde a una posible realización de la presente invención y que en una solicitud de patente no es factible ni posible presentar resultados experimentales para todas y cada una de las modalidades cubiertas por el concepto inventivo desarrollado por el inventor y el cual tiene derecho a reclamar.

Teniendo en cuenta lo anterior, se solicita amablemente que se reconozca que la descripción divulga la invención de manera suficientemente completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla.

IV. 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 US20090022659 titulado *"Antibodies to TNF alpha and use thereof"* que se relaciona con anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de este que presentan especificidad de unión por TNF-alfa.

2. D2, referido al documento US20100266613 titulado "*Anti-TNF-alpha antibodies and their uses*" que divulga anticuerpos dirigidos al factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa) y el uso de estos.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. En primer lugar deseo poner de presente que, de acuerdo con el examen de patentabilidad efectuado por su Despacho, la presente solicitud es nueva a la luz del arte previo.
2. Por otra parte, el Examinador ha considerado que la presente solicitud carecía de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Al respecto deseo respetuosamente manifestar mi desacuerdo con el Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación, expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

D1 enseña la producción de anticuerpos monoclonales de conejo que se unen a TNF alfa. El propósito de D1 es producir anticuerpos monoclonales que exhiben una alta afinidad a epítomos más distintos mediante el uso de un método que comprende un protocolo de selección de célula B como se describe en D1.

Por su parte, D2 describe la producción de variantes de anticuerpo TNF-alfa con inmunogenicidad reducida (D2E7). D2 no enseña anticuerpos con reactividad cruzada de TNF de cinomolgus y humano en TNF humano (hTNF).

D1 es considerado como el arte previo más cercano a la presente invención porque ambos tienen como objetivo proporcionar anticuerpos anti-TNF alfa de alta afinidad. Sin embargo, deseo llamar la atención del Examinador sobre el hecho que los CDRs reclamados en la presente solicitud no habían sido anticipados por D1.

Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

Respecto al efecto técnico atribuible a dichas diferencias, es preciso señalar que las secuencias de los CDRs reclamadas da lugar a un anticuerpo que tiene reactividad cruzada de TNF de cinomolgus y humano en TNF humano (tabla 4a), una alta afinidad y capacidad

de neutralización como un Fab, IgG, (fig. 2 y tabla 4), y scFv (tabla 5) y retiene termoestabilidad como un scFv humanizado.

Deducir el problema técnico objetivo

Según la Guía de la SIC, el problema técnico debería plantearse como: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*¹ En el presente caso, el objetivo técnico identificado de D1 es proporcionar un anticuerpo capaz de unirse a TNF alfa de cinomolgus y humano que es igualmente activo con múltiples formatos de anticuerpos.

Por su parte, la presente invención soluciona el problema técnico planteado tal y como se evidencia a lo largo de la descripción. A resaltar: líneas 6 a 10 de la página 89, table 4, tabla 4a y figura 2; líneas 5 a 10 de la página 91 y tabla 5 de la presente solicitud.

Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

En esta etapa de la evaluación de nivel inventivo, la Guía de la SIC indica que se debe evaluar si la invención resulta obvia y que para ello el Examinador debe buscar si en el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico.²

Al analizar si una persona medianamente versada en la materia es capaz de resolver el problema técnico, de una manera obvia, basándose en lo revelado en el arte previo, considero que tal declaración es desacertada. Respecto a lo anterior es de notar que D1 enseña un protocolo de selección de células B que permite la producción de anticuerpos de alta afinidad que tienen diferentes epítomos de reconocimiento y, por tanto, diferentes propiedades. Particularmente, los anticuerpos enseñados en D1 son anticuerpos de conejo y dicho documento no enseña como producir anticuerpos con reactividad cruzada para ambos, TNF alfa humano y cinomolgus, en donde dicho anticuerpo sea activo para múltiples formatos de anticuerpos, incluyendo un anticuerpo humanizado.

Así pues, D1 no enseña como producir anticuerpos con reactividad cruzada contra TNF alfa cinomolgus/humana. El documento mencionado no demuestra que ningún anticuerpo producido tenga reactividad cruzada para ambos TNF alfa, cinomolgus y

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014).

² Oficina Internacional de la OMPI, *Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* (Quito, Ecuador, 2004).

humano. Por tanto, este documento tampoco enseña como obtener este tipo de anticuerpos.

Adicionalmente, D1 no divulga como producir un anticuerpo que es igualmente activo en múltiples formatos. D1 menciona que la afinidad de los anticuerpos de conejo Ab1 a AB19 esta dentro de los valores de 10pM a 60 pM KD (tabla 1, columnas 117 a 118 de D1). Los rangos mencionados comprenden los valores de afinidad del anticuerpo divulgado por la presente invención, considerado que tanto los anticuerpos de D1 como los de la presente solicitud son de alta afinidad. No obstante, D1 solamente muestra capacidad de neutralización para una sola clase de anticuerpos entre Ab1 -Ab19, es decir Ab1 (figura 5). Como se menciona en D1, las propiedades pueden variar dependiendo del epítipo específico del anticuerpo particular (D1, columna 89, linease 36 a 39). Además, D1 aclara que los anticuerpos enseñados en D1 no se unen al mismo epítipo (figuras 6 A-6D). Así pues, es claro que D1 es completamente silencioso sobre las propiedades de neutralización de otros anticuerpos.

Es claro entonces que D1 solo proporciona un solo anticuerpo neutralizante que no esta humanizado y que es producido y evaluado en un solo formato. D1 no enseña de ninguna manera como producir anticuerpos que sean capaces de mantener alta afinidad, reactividad cruzada entre especies y capacidad de neutralización cuando es producido en diferentes formatos.

De hecho, es bien conocido que la humanización de anticuerpos puede impactar las características funcionales y estructurales de un anticuerpo. Al respecto, D1 reconoce que el proceso de humanización puede afectar las propiedades de un anticuerpo y menciona que es preferible usar anticuerpos con secuencias derivadas de conejo que tienen un alto grado de identidad a secuencias de anticuerpos humanos, ya que esto potencia la probabilidad de recuperación completa de la actividad en la proteína humanizada (líneas 13 a 19 de la columna 91 de D1).

Sin embargo, D1 no produce ningún anticuerpo humanizado ni enseña como producir alguno que conserve las propiedades de los anticuerpos Ab1-Ab19, y aun menos, uno que tenga todas las propiedades del anticuerpo reivindicado.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que partiendo de D1, una persona versada en la materia no tendría una expectativa razonable de éxito de producir anticuerpos que tengan todas las propiedades del anticuerpo reivindicado de acuerdo con la invención. En específico que se una a TNF alfa humano y cinomolgus y que sea igualmente activo en múltiples formatos cuando se humaniza.

En tal sentido, la presente invención por si sola muestra que no es sencillo producir un anticuerpo que tuviera todas las propiedades requeridas.

Inicialmente fueron seleccionados cuatro anticuerpos que tenían las características deseables de afinidad, neutralización y reactividad cruzada entre especies (anticuerpos 2101, 2109, 2111 y 2102), en donde solo uno era adecuado para el uso en múltiples formatos.

El anticuerpo 2102 se encontró que tenía mucha más baja afinidad para TNF alfa cinomolgus y perdió afinidad durante la humanización (primer párrafo de la página 91).

Por su parte, el anticuerpo 2101 no retuvo su afinidad para TNF después de su humanización (líneas 12 a 14 de la página 91).

En el caso del anticuerpo 2111, este no retiene su actividad neutralizante como anticuerpo scFv en comparación con el anticuerpo humanizado Fab (línea 20 a 23 de la página 92) y tabla 5.

Finalmente, y de manera sorprendente, el anticuerpo 2109 que tiene los CDRs reivindicados retienen todas las propiedades requeridas en múltiples formatos de anticuerpos y por tanto fue seleccionado como un buen candidato para el desarrollo de una molécula terapéutica.

Cuando se analiza el documento D2, es claro que este documento no proporciona información técnica adicional sobre la producción de anticuerpos como los acá reivindicados. De esta manera, una persona versada en la materia, aun si partiera de los documentos D1 y D2, no podría obtener el anticuerpo enseñados en la presente invención. Teniendo en cuenta lo anterior, se le solicita respetuosamente al Examinador reconozca la novedad y nivel inventivo de la presente Solicitud.

VI. 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.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **28** reivindicaciones;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908