

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0013356

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS DE FACTOR XI”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2017/000283

RESPUESTA AL OFICIO No 2471, NOTIFICADO EL 20 DE FEBRERO DE 2020

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado como respuesta al Primer Examen de Fondo el 8 de agosto de 2019.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 5;
- en la nueva Reivindicación 1, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 5, se incluyen las definiciones de los CDRs de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera;
- se corrigen errores de tipografía en las Reivindicaciones 3, 4, nuevas Reivindicaciones 5 y 11;
- en la nueva Reivindicación 9, se incluye la expresión “*del mismo*” después de “*fragmento de unión a antígeno*”;

- las nuevas Reivindicaciones 5 a 13 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6 a 14, respectivamente;
- las dependencias se adecuaron teniendo en cuenta las Reivindicaciones eliminadas y las modificaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio y al Capítulo Descriptivo:

- la forma en la que está estructurada la Reivindicación 1 no permite identificar con claridad el objeto a proteger porque de acuerdo a la redacción, parece que las secuencias mencionadas corresponden a los CDRs y no a las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera. Se sugiere modificar la redacción de la reivindicación para dar claridad a que las secuencias mencionadas corresponden a las regiones variables;
- las Reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque mencionan “*el anticuerpo aislado o fragmento o fragmento de unión a antígeno*” donde repiten la expresión “*o fragmento*”.

Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo no es claro porque presenta demasiados errores en la sintaxis de las frases y ortografía en toda la descripción, por ejemplo, “*FAecte*” (pág. 1, línea 30), “*Warfarina-warFARina*” (pág 3, línea 33) o “*los pacientes con deficiencia severa de FXI (...)*” (pág. 44, línea 6). Adicionalmente todos los ejemplos presentados se encuentran mal redactados, hay unidades que no corresponden con la publicación internacional (Pág 112, 120, 128, 132, Tabla 9, 10). Por lo que se sugiere hacer el ajuste de todo el Capítulo Descriptivo a la sintaxis del idioma español y unidades de medida.

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde siguiendo las amables sugerencias del Despacho, se modificó la Reivindicación 1, de tal forma que ahora define el anticuerpo aislado anti-Factor XI (FXI) o anti-Factor XI activado (FXIa) o

fragmento de unión a antígeno de los mismos de acuerdo con las secuencias de cada uno de los CDRs (CDR1, CDR2 y CDR3) de sus regiones variables de cadena pesada y ligera reclamados en la antigua Reivindicación 5, por lo que considero completamente superadas las objeciones al respecto.

Adicionalmente, en las Reivindicaciones 3 y 4, se eliminó la expresión “*o fragmento*” repetida. Así mismo se corrigieron errores tipográficos en las antiguas Reivindicaciones 6 y 12 (nuevas Reivindicaciones 5 y 11), particularmente se reemplazó la expresión “*un cadena ligera*” por “*una cadena ligera*” y se eliminó el término “*para*” en la expresión “*que codifica para un anticuerpo*”. De esta manera, considero que estas reivindicaciones ahora son claras para cualquier persona medianamente versada en la materia.

ii) Con respecto a los errores de traducción, me permito presentar un Capítulo Descriptivo Modificado en el cual se han corregido todos errores de traducción y la falta de sintaxis referida por el Despacho, particularmente en los Ejemplos. Es importante resaltar que los cambios realizados no constituyen de ninguna manera una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la Solicitud original, que encuentran soporte en la Solicitud internacional (WO2016/207858) y se realizan con el único propósito de corregir errores involuntarios para dar mayor claridad a la materia que se desea proteger. Por lo tanto, considero que el Capítulo Descriptivo cumple con lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486.

Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Despacho con respecto a falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio Modificado y del Capítulo Descriptivo quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina (MAP) y la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad (Guía de la SIC).

3. a- El Despacho considera que las Reivindicaciones 1 a 19 no cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz de WO2013/167669 (D1).

El Despacho establece que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga anticuerpos monoclonales de unión al Factor de coagulación XI y/o su forma activa, el factor XIa, y sus métodos de uso, particularmente como inhibidores de la agregación plaquetaria y de la formación de trombos. D1 también divulga que de forma

dosis-dependiente, el anticuerpo divulgado en D1 reduce el efecto de trombosis inducido por FeCl_2 .

El Despacho considera además que la diferencia entre el anticuerpo definido en la Reivindicación 1 y el divulgado en D1 consiste en la secuencia de aminoácidos. Para el Despacho, dicha diferencia no otorga un efecto técnico dado que el anticuerpo divulgado en D1 presenta actividad anticoagulante, al igual que el anticuerpo reclamado, dado que inhibe la conversión de FXI a FXIa. Por lo tanto, el Despacho formula el problema técnico que pretende resolver la presente invención de la siguiente manera: “¿Cómo obtener un anticuerpo o fragmentos de anticuerpo (regiones variables de la cadena pesada y ligera) alternativos al ya conocido en D1?”.

Sin embargo, el Despacho afirma que incluir los CDRs anticuerpos de unión a FXI o FXIa con diferentes secuencias de aminoácidos con actividad anticoagulante ya estaban divulgados en D1, ya que dicho documento divulga las metodologías de *panning/screening* de bibliotecas de fagos para obtener combinaciones de anticuerpos alternativos que presentan actividad anticoagulante. Así mismo, el Despacho argumenta que D1 prueba diferentes concentraciones indicadas por su capacidad para inhibir la conversión de FXI en FXIa. Así, para el Despacho, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a obtener estructuras alternativas a las de los anticuerpos contra FXI o FXIa divulgados en D1, llegando así de manera obvia al anticuerpo reclamado por la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Adicionalmente, las Reivindicaciones 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al anticuerpo de la Reivindicación 1, en consecuencia, se considera que la presente invención carece de nivel inventivo.

b- En primer lugar, es importante señalar que la presente invención ahora reclama un anticuerpo aislado anti-Factor XI (FXI) o un anticuerpo aislado anti-Factor XI activado (FXIa) o fragmento de unión a antígeno de los mismos, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

- i. una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 23, CDR2 de la SEQ ID NO: 24, CDR3 de la SEQ ID NO: 25, una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 33, CDR2 de la SEQ ID NO: 34 y CDR3 de la SEQ ID NO: 35;

- ii. una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 26, CDR2 de la SEQ ID NO: 27, CDR3 de la SEQ ID NO: 28, una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 36, CDR2 de la SEQ ID NO: 37 y CDR3 de la SEQ ID NO: 38;
- iii. una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 43, CDR2 de la SEQ ID NO: 44, CDR3 de la SEQ ID NO: 45, una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 47, CDR2 de la SEQ ID NO: 37 y CDR3 de la SEQ ID NO: 15; o
- iv. una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 46, CDR2 de la SEQ ID NO: 4, CDR3 de la SEQ ID NO: 5, una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 33, CDR2 de la SEQ ID NO: 14 y CDR3 de la SEQ ID NO: 15.

Es decir, la presente invención se refiere a un anticuerpo completamente definido por sus características técnicas esenciales dadas por las secuencias de los CDRs de las regiones variables de la cadena ligera y pesada, en donde las definiciones de las secuencias de CDR de los anticuerpos de la presente invención se presentan bajo cuatro sistemas de numeración de CDR diferentes (Kabat, Chothia, IMGT y Combined, respectivamente).

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada en la Reivindicación 1, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC¹. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”*” (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. En donde D1 divulga anticuerpos capaces de unirse a la cadena pesada del factor de coagulación XI y/o la cadena ligera de su forma activada XIa. En particular, D1 divulga anticuerpos

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

monoclonales capaces de unirse selectivamente a la forma activada del factor de plasma XI, FXIa y, por lo tanto, inhiben la agregación plaquetaria y la trombosis asociada sin comprometer la homeostasis.

Los anticuerpos anti factor de coagulación XI y los anticuerpos anti factor de coagulación XIa de D1, son capaces de unirse a epítopes definidos de la cadena pesada del factor de coagulación XI y/o a la cadena ligera del factor de coagulación XIa. Estos anticuerpos exhiben actividad neutralizante bloqueando la actividad proteolítica del factor de coagulación XIa o mediante la inhibición de la conversión del factor de coagulación XI a su forma activada, es decir, el factor de coagulación XIa vía los factores de coagulación FXIIa y Trombina.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Cabe resaltar que a diferencia de lo señalado por el Despacho en el Examen, la presente solicitud no solo difiere de lo enseñado en D1 en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo de la Reivindicación 1 de la presente invención, la cual ya constituye una característica esencial relevante de la materia reclamada y que no es enseñada o divulgada de ninguna manera en el documento citado, sino que también la presente invención se refiere a un anticuerpo aislado anti-factor XI (FXI) o fragmento del mismo, completamente caracterizado por sus secuencias completas para los CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL), de acuerdo con la Reivindicación 1, de la siguiente manera:

Un anticuerpo aislado anti-Factor XI (FXI) o un anticuerpo aislado anti-Factor XI activado (FXIa) o fragmento de unión a antígeno de los mismos, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

- i. una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 23, CDR2 de la SEQ ID NO: 24, CDR3 de la SEQ ID NO: 25, una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 33, CDR2 de la SEQ ID NO: 34 y CDR3 de la SEQ ID NO: 35;
- ii. una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 26, CDR2 de la SEQ ID NO: 27, CDR3 de la SEQ ID NO: 28, una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 36, CDR2 de la SEQ ID NO: 37 y CDR3 de la SEQ ID NO: 38;

- iii.

una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 43, CDR2 de la SEQ ID NO: 44, CDR3 de la SEQ ID NO: 45, una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 47, CDR2 de la SEQ ID NO: 37 y CDR3 de la SEQ ID NO: 15; o
- iv.

una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 46, CDR2 de la SEQ ID NO: 4, CDR3 de la SEQ ID NO: 5, una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 33, CDR2 de la SEQ ID NO: 14 y CDR3 de la SEQ ID NO: 15.

Tabla 1. *Secuencias de los CDRs de las regiones variables de la cadena pesada y cadena ligera de la presente invención*

Definición (i)		
Región variable de cadena pesada (VH)		
CDR	SEQ ID NO.	Secuencia de aminoácidos
CDR1	23	TAAMS
CDR2	24	GISGSGSSTYYADSVK
CDR3	25	GLSYLYSGYYFDY
Región variable de cadena ligera (VL)		
CDR	SEQ ID NO	Secuencia de aminoácidos
CDR1	33	SGSSSNIGSNDVS
CDR2	34	KNYNRPS
CDR3	35	SAWDQRQFDVV
Definición (ii)		
Región variable de cadena pesada (VH)		
CDR1	26	GFYFSTA
CDR2	27	SGSGSS
CDR3	28	ELSYLYSGYYFDY
Región variable de cadena ligera (VL)		
CDR1	36	SSSNIGSND
CDR2	37	KNY
CDR3	38	WDQRQFDV
Definición (iii)		
Región variable de cadena pesada (VH)		
CDR1	43	GFTFSTAA

CDR2	44	ISGSGSST
CDR3	45	ARELSYLYSGYFDY
Región variable de cadena ligera (VL)		
CDR1	47	SSNIGSND
CDR2	37	KNY
CDR3	15	SAWDQRQFDVV
Definición (iv)		
Región variable de cadena pesada (VH)		
CDR1	46	GFTFSTAAMS
CDR2	4	GISGSGSSTYADSVK
CDR3	5	ELSYLYSGYYFDY
Región variable de cadena ligera (VL)		
CDR1	33	SGSSSNIGSNIGSNDVS
CDR2	14	KMYNRPS
CDR3	15	SAWDQRQFDVV

Cuando se realiza una comparación entre las anteriores secuencias de aminoácidos que definen estructuralmente el anticuerpo de la presente solicitud, con lo divulgado por D1 en la Tabla 9, se encuentra, como bien menciona el Despacho en su examen, que los anticuerpos anti-FXI y FXIa no comprenden las mismas características estructurales del anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo reclamado en la Reivindicación 1, en tanto ninguna de las secuencias de los CDRs de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera (a decir, CDRH1 SEQ ID NO: 21 , CDRH2 SEQ ID NO: 22, CDRH3 SEQ ID NO: 23, CDRL1 SEQ ID NO: 24, CDRL2 SEQ ID NO: 25 y CDRL3 SEQ ID NO: 26) o (CDRH1 SEQ ID NO: 31, CDRH2 SEQ ID NO: 32, CDRH3 SEQ ID NO: 33, CDRL1 SEQ ID NO: 34, CDRL2 SEQ ID NO: 35 CDRL3 SEQ ID 36) reclamadas en las Reivindicaciones 3 y 7 de D1 y divulgadas en la Tabla 9, corresponden a las secuencias de aminoácidos reclamadas en la presente invención.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre los anticuerpos de la presente invención y los divulgados en D1 no proporcionan un efecto técnico, pues tanto el anticuerpo divulgado en D1 como el reclamado en la presente solicitud, presentan actividad anticoagulante al unirse al factor XIa.

Sin embargo, me permito insistir sobre los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que fueron discutidos en la respuesta al primer Examen de Fondo y que al parecer son omitidos en el análisis realizado por el Despacho:

En principio, los anticuerpos de la presente invención tienen la habilidad de unirse a ambos FXI y FXIa, por medio de un modo de enlace y un mecanismo de inhibición únicos. En particular, los anticuerpos de la presente invención tienen la capacidad de unirse a FXI y FXIa por el bucle CDR3 de cadena pesada que cubre las porciones de los subsitios S3, S2, S1-beta y SV; y los bucles CDR1 y CDR2 de cadena pesada adyacentes que inducen cambios conformacionales en los bucles FXI 145 y 220 (numeración de quimotripsina).

Además, cuatro residuos N-terminal de FXI así como los residuos que rodean la Asp189 se desordenan, en donde ambas porciones son claves para la actividad catalítica de FXI. El cambio conformacional en el bucle 145 conduce a oclusión del bolsillo S1 por la Arg144 y el subsitio S2' por Tyr143. La unión de estos anticuerpos conduce a una conformación inhibida de FXI a través de múltiples mecanismos (página 121 del Capítulo Descriptivo).

La forma inhibida observada comparte características descritas para la forma zimógena de longitud completa de FXI. Las porciones del dominio catalítico del FXI que han cambiado de conformación o que se han desordenado como resultado de la unión del anticuerpo están también desordenadas en el zimógeno, como se muestra en la Tabla 6 del Capítulo Descriptivo y como se muestra a continuación:

	FXIa CD	Complejo NOV1401 CD-FXI	Zimógeno FXI
Sal-puente-Ile16 Asp194	+	-	-
Loop 145	Ordenado	desplazada	desordenado
Loop 188	Ordenado	desordenado	desordenado
Loop 220	Ordenado	desordenado	desordenado

Lo anterior explica la fuerte unión de los anticuerpos de la presente invención también a la forma zimógena de FXI (forma inactiva), lo que resulta en un mecanismo para mejorar la inhibición vía coagulación con el potencial de reducir las dosis del anticuerpo.

Se puede concluir a partir de lo anterior que (i) el mecanismo de acción de los anticuerpos de la presente invención es muy diferente al mecanismo de acción divulgado en D1 en donde la actividad de dichos anticuerpos reside en la unión a epítopes definidos de la cadena pesada del factor de coagulación XI y/o a la cadena ligera del factor de coagulación XIa (pág. 3, líneas 13 a 18).

A partir del mecanismo de acción y modo de enlace, se observan que los anticuerpos reivindicados proporcionan beneficios terapéuticos tales como (ii) el potencial para mejorar la inhibición de la ruta de coagulación y/o (iii) su uso a dosis reducidas. Por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 7 los anticuerpos de la presente invención (i.e. NOV1401) proporcionan actividad antitrombótica en el modelo de trombosis de FeCl_3 de ratón (Figuras 1A a 1C), prologando el aPTT 1,6 veces por encima del control (Figuras 1B y 1C). Del mismo modo, las Figuras 2A y 2B demuestran que los anticuerpos reivindicados prolongan el tiempo de coagulación (aPTT) en monos cinomólogos al doble respecto al nivel basal transcurridos 15 minutos de su administración, en donde estos niveles se mantienen durante un promedio de 5-6 semanas después de una única dosis (3 mg/kg) del anticuerpo *in vivo*.

Estos resultados demuestran la efectividad de los anticuerpos reivindicados y su potencial para ser administrados incluso a una dosis baja. Al respecto, las Figuras 3A y 3B soportan esta afirmación, ya que muestran que administración de una única dosis del anticuerpo reclamado en monos redujo el FXI libre en plasma aproximadamente un 90% durante 5-6 semanas y dicha reducción se correlacionó inversamente con la prolongación del tiempo de coagulación (aPTT).

Resultados similares se observan en la Figura 7A en donde los anticuerpos reivindicados proporcionan una prolongación del tiempo de coagulación aPPT de 2-3 veces en todos los animales y en todos los grupos de tratamiento, y se mantuvo durante toda la fase de dosificación. Además, en la Figura 7B se muestra que los anticuerpos reclamados reducen y mantienen el FXI:C en todos los animales y grupos de tratamiento por 85-95 %.

En ese mismo sentido, los datos farmacocinéticos y toxicológicos de los Ejemplos 9 y 10 tras la administración de dosis única o dosis repetida, demuestran una biodisponibilidad absoluta tras la administración por inyección subcutánea de 61-66 % en los animales tratados con los anticuerpos reclamados.

Por el otro lado, los anticuerpos divulgados en D1 no se unen al zimógeno (FXI) sino que se unen a la forma FXIa (pág. 80) y como resultado, los anticuerpos en D1 no pueden sostener tiempos prolongados de coagulación aPTT en la misma extensión que los anticuerpos de la presente invención. De hecho, D1 divulga que la prolongación del tiempo de coagulación comienza a declinar a los 4 días (100 horas) de la administración de una única dosis (2,5 mg/kg) del anticuerpo, alcanzando los niveles basales a los 21 días (Figura 23). Es decir, que la efectividad de los anticuerpos de la presente invención es superior a los anticuerpos divulgados en D1.

De otro lado, como se observa en la Figura 1A del Capítulo Descriptivo de la presente Solicitud, los anticuerpos reivindicados demostraron una actividad antitrombótica superior al 80% a dosis tan bajas como 0,24 mg/Kg, en contraste y contrario a la opinión del Despacho, este efecto es mejorado y sorprendente, puesto que los anticuerpos divulgados en D1, incluso utilizando una dosis correspondiente a la dosis superior ensayada con los anticuerpos de la presente solicitud, mantienen un efecto inhibitorio muy cercano al del grupo control (placebo). De hecho, los anticuerpos divulgados en D1 solo se acercan al porcentaje de inhibición que logran los anticuerpos de la presente invención al utilizar sus dosis más altas (2 mg/Kg), una dosis casi 10 veces mayor que la de los anticuerpos de la invención.

Finalmente, me permito señalar que el despacho atribuye propiedades a los anticuerpos de D1 que no han sido probados por el mismo documento, cuando afirma que las variantes de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno contemplados en D1 son moléculas en las que la actividad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión al antígeno para el factor de coagulación XI y/o la coagulación factor XIa se mantienen, haciendo referencia al Ejemplo 2 (página 3, párrafo 1 del Oficio 2471), en tanto dicho ejemplo sólo menciona lo afirmado por el Despacho y las secuencias y porcentajes de variación de interés, pero sin brindar ningún resultado de la actividad de alguna de las variantes mencionadas en el ejemplo.

Es más, respecto a los datos aportados sobre el efecto en los tiempos de coagulación de los anticuerpos divulgados en D1, me permito señalar que este documento sólo menciona las concentraciones necesarias de 3 anticuerpos para doblar el aPTT. Así, la Tabla 8 de D1 describe que para duplicar aPTT en plasma humano, se necesita una concentración 900 nM de anticuerpo M076D-M007-H04, o una concentración 300 nM de 076D-M007-H04-CDRL3-N1 10D. Por su parte, los anticuerpos reivindicados en la presente Solicitud requieren una concentración menor que un anticuerpo de D1 para lograr un efecto

terapéutico. Por ejemplo, como se describe en la página 101 del Capítulo Descriptivo y se muestra en la FIG. 6B, se necesita una concentración de 14 nM de un anticuerpo como se reivindica para duplicar aPTT en plasma humano. De este modo, para lograr el mismo efecto terapéutico, es decir, una duplicación en aPTT, **un anticuerpo descrito en D1 requiere al menos 20 veces más la concentración de un anticuerpo de la presente solicitud.** Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio de la Solicitud reclama un anticuerpo que muestra propiedades de coagulación mejoradas en comparación con los anticuerpos descritos en D1.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia entendería que los anticuerpos descritos en la presente invención poseen diversas ventajas sobre los anticuerpos divulgados en D1, a saber, una fuerte afinidad por el factor XI y XIa y un mecanismo de inhibición único, que les confiere una potente actividad inhibitoria sobre dichas moléculas, a bajas dosis, como es probado por el aumento del aPTT en ensayos con diferentes especies, y el mantenimiento de dicho efecto durante un tiempo prolongado comparado con D1, clara actividad antitrombótica a dosis diez veces menores que las de los anticuerpos de D1 sin prolongar el sangrado, prolongación del tiempo de coagulación, reducción del FXI libre en plasma, elevada biodisponibilidad y baja toxicidad.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

A continuación, la Guía de la SIC señala que el problema técnico debe ser planteado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”²

En vista de lo anterior, difiero respetuosamente del problema planteado por el Despacho, pues pese a lo establecido por la Guía de la SIC, el Despacho al no reconocer los efectos técnicos derivados de las diferencias señaladas, no tiene en cuenta los efectos técnicos que la invención proporciona al plantear el siguiente problema técnico: “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de obtener uno alternativo?”

De esta manera, considero válido reformular el problema técnico de la siguiente manera: “¿Cómo producir anticuerpos monoclonales de unión al factor de coagulación humano XI

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5, páginas 131-134

y XIa con elevada biodisponibilidad y baja toxicidad para la prolongación del tiempo de coagulación y la reducción del FXI libre en plasma?

E. 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 este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Partiendo del arte previo identificado como el más cercano, en este caso D1 y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener moléculas de anticuerpos aislados capaces de unirse a FXI y FXIa caracterizados por las secuencias de los CDRs de las regiones variables de la cadena pesada y cadena ligera reclamados en la presente invención (como se demostró anteriormente), ya que dichas secuencias no son si quiera sugeridas por D1. Aún menos podría esperarse a partir de D1, que la generación de un anticuerpo con las secuencias de los CDRs reivindicados en la presente invención lograría inhibir a los factores XI y XIa a través de múltiples mecanismos que involucran la unión a las porciones de los subsitios S3, S2, S1-beta y SV; y los bucles FXI 145, induciendo cambios conformacionales que conducen a la oclusión del bolsillo S1 y la pérdida de actividad catalítica, porque simplemente el mecanismo de acción de los anticuerpos de D1 es completamente diferente (además solo se unen a la forma activa del factor), derivado de su completa diferencia estructural con los anticuerpos de la presente invención.

Además, no sólo resulta completamente inesperado que los anticuerpos de la presente invención tengan secuencias únicas y una potente actividad sobre el factor XI y su forma activa XIa (y no sólo sobre la forma activa como los anticuerpos de D1), de forma que prolongan los tiempos de coagulación (aPTT) reduciendo el factor XI libre en plasma sin

generar hemorragia, también resulta sorprendente que su actividad antitrombótica sea mucho más potente a dosis menores que las de los anticuerpos de D1 a la vez que presentan elevada biodisponibilidad y baja toxicidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, no resulta claro cómo puede el despacho concluir ¿por qué una persona medianamente versada en la materia estaría motivada por D1 a incluir secuencias completamente diferentes a las divulgadas en este documento para obtener anticuerpos con actividad inhibitoria sobre FXIa? Por el contrario, una persona motivada por este arte previo mantendría las secuencias de los CDRs de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera lo más cercanas posible a las divulgadas en D1, esperando mantener la actividad, ya que como es ampliamente conocido en el campo técnico, incluso pequeñas modificaciones en la región de complementariedad con el antígeno pueden conllevar a una pérdida drástica de la afinidad por el mismo. Sin embargo, la estructura de los anticuerpos reclamados se aleja totalmente de la de los anticuerpos de D1, por lo cual **es evidente que la invención no se encuentra sugerida ni motivada por el arte previo.**

Así las cosas, a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo y de los efectos técnicos derivados de las mismas, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, anticuerpos) tienen **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴, en este caso tanto la estructura de los CDRs que definen el anticuerpo como los efectos técnicos derivados, a decir: prolongación del tiempo de coagulación, efecto antitrombótico a bajas dosis, reducción del FXI libre en plasma, elevada biodisponibilidad y baja toxicidad son inesperados e impredecibles del arte previo.

De manera similar, la Guía de la SIC establece que para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la***

³Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1

⁴Ibídem, Sección 10.8.1

solución al problema”⁵ (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que el anticuerpo reclamado y su correspondiente efecto técnico no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que selecciona el Despacho.

En particular, en vista que D1 no enseña la estructura del anticuerpo con todas sus características esenciales, ni la capacidad de unirse del modo específico previamente descrito a FXI y FXIa y los resultados proporcionados por el anticuerpo que lo comprende. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada, en el mejor de los casos, a mantener las secuencias de los anticuerpos divulgados en D1, a fin de que se unan a FXIa como lo enseña D1.

Por lo tanto, es evidente que a partir del documento citado la persona medianamente versada en la materia no hubiese podido predecir de manera obvia las propiedades de los anticuerpos reclamados en la presente invención tal como señala el Despacho.

En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados de los anticuerpos reclamados en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

4. Sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que esta solicitud, con un Capítulo Reivindicatorio similar se encuentra concedida en Australia (AU2016281957), Estados Unidos (US10,465,011) y Korea (KR10-2059059). Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa

⁵Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Capítulo Descriptivo Modificado;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.