

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0005236

Asunto: Solicitud de patente para: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE UN ANTAGONISTA DE INTERLEUCINA-33 (IL33) Y UN
ANTAGONISTA DE INTERLEUCINA-4R α (IL-4R α)

Solicitante: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Fecha de solicitud: 22 de mayo de 2019

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, 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 **5277** notificado el 15 de abril de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **10** reivindicaciones, en donde las reivindicaciones fueron modificadas para recitar el par anticuerpos anti-IL-33 y anti-IL-4R α referidos en el ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud. Así, se realizaron las siguientes modificaciones:

- se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2 a 6, 9, 12, 14 y 15;
- se han incluido las actuales reivindicaciones 3, 4, 7 y 8, esta modificación encuentra soporte en el antiguo Capítulo Reivindicatorio, por ejemplo, en la reivindicación 1;
- se han eliminado de la actual reivindicación 1 la expresión “o una trampa”, las SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 290 y 308 para la HCVR del anticuerpo anti-IL-33; así como, las SEQ ID NO:

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, COLOMBIA - Teléfono: (57) 313 7601050

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 298 y 316 para la LCVR del anticuerpo anti-IL-33;

- se ha eliminado de la actual reivindicación 1 la definición de “(b) la trampa de IL-33 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 323, 324, 325, 326 y 327” del anticuerpo anti-IL-33;
- se ha eliminado de la actual reivindicación 1 la SEQ ID NO: 335 para la HCVR del antagonista IL-4R α ; así como, la SEQ ID NO: 336 para la LCVR del antagonista IL-4R α ;
- se ha eliminado de la actual reivindicación 1 la expresión “por forma de dosificación”;
- se ha sintetizado en la actual reivindicación 6 la frase “una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 339, una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 340, una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 341, una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 342, una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 343 y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 344” en la frase “dominios HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivamente, de SEQ ID NO: 339-340-341-342-343-344”;
- se ha corregido en la actual reivindicación 1 la palabra “agonistas” por “antagonistas” y ahora se lee: “en donde la cantidad de los antagonistas previamente mencionados”, esta modificación encuentra soporte en la antigua reivindicación 1; y
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

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 representado 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 CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

El Examinador ha considerado que:

- La antigua reivindicación 1 *“no es clara porque no define las parejas HCVR/LCVR específicas que caracterizan los anticuerpos antagonistas anti-IL-33 y anti-IL-4Rα que conforman la composición farmacéutica reclamada”*.
- La antigua reivindicación 1 no es clara porque *“se evidencia agonista en lugar de referirse a los antagonistas”*.
- La antigua reivindicación 1 no es clara porque la referencia a *forma de dosificación “corresponde a una afirmación relacionada con un método de tratamiento”*.
- La antigua reivindicación 15 *“no es clara porque define una composición farmacéutica en términos de elementos de la descripción al indicar que el anticuerpo anti-IL-33 se denomina REGN3500”*.

En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio modificado donde se hicieron las modificaciones referidas en el Título I del presente memorial. Así, la actual reivindicación 1 fue limitada al par de anticuerpos anti-IL-33 y anti-IL-4Rα referidos en el ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud; en esta reivindicación, se lee ahora: *“en donde la cantidad de los antagonistas previamente mencionados”*; se eliminó de esta reivindicación la frase *“por forma de dosificación”*; y, la antigua reivindicación 15 fue eliminada.

Con base en esto, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad 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 DESCRIPCIÓN

En la valiosa apreciación del Examinador, *“la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia*

técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla)". Adicionalmente señala que "los niveles de proteína en el pulmón de 5 citocinas (hll-4, IL-6, TNFα, GROα y MCP-1) se vieron bloqueados de forma significativa por la administración combinada de REGN3500 y dupilumab, pero no por la administración de cualquiera de los anticuerpos solo, en comparación con los ratones a los que se les administró anticuerpo de control de isotipo (Ejemplo 6)".

En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio modificado, donde la presente solicitud fue limitada a una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-IL-33 de HCVR con SEQ ID NO: 274, y LCVR con SEQ ID NO: 282; un anticuerpo anti-IL-4Rα de HCVR con SEQ ID NO: 337, y LCVR con SEQ ID NO: 338; y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad de los antagonistas previamente mencionados es 5 a 500 mg. Los anticuerpos de la composición en la actual reivindicación 1 corresponden a los evidenciados en el ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo de esta solicitud.

Así pues, particularmente teniendo en cuenta el Capítulo Reivindicatorio modificado, considero respetuosamente que esta objeción es superada.

Por otro lado, el Capítulo Descriptivo ha sido modificado para corregir el error en el título del ejemplo 6 a "IL-4Ralfa".

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

Respecto a la unidad de invención, el Examinador señala que el concepto común de la presente solicitud es *"una composición que comprende un anticuerpo antagonista anti-IL-4Rα humano, con un anticuerpo antagonista anti-IL-33, la cual ha sido probada en un animal no humano triplemente humanizado, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento EP3027015 que divulga un roedor, que comprende la sustitución de un fragmento genómico de un gen de IL-4Rα de roedor en un locus de IL4Rα de un roedor endógeno con un fragmento genómico de un gen de IL-4Rα humano para formar un gen de IL-4Rα humanizado (Pág. 2, Párr. [0008])"*. Adicionalmente, el Examinador sostiene que, en consideración a esto, *"la solicitud carece de unidad de invención"*.

Deseo señalar que el Capítulo Reivindicatorio fue modificado y ahora trata de la invención recitada por el Examinador en el “*Grupo Inventivo 1*”. Con esto, estimo que esta objeción es superada.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó los siguientes documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente solicitud:

D1 referido al documento EP3027015 titulado “*Humanized IL-4 and IL-4R alpha animals*” y publicado el 8 de junio de 2016 divulga un roedor, que comprende la sustitución de un fragmento genómico de un gen de IL-4R α de roedor en un locus de IL-4R α de un roedor endógeno con un fragmento genómico de un gen de IL4-R α humano para formar un gen de IL-4R α humanizado (Pág. 2, Párr. [0008]).

D2 referido al documento US2014271658 titulado “*Anti-il-33 antibodies and uses thereof*” y publicado el 18 de septiembre de 2014 enseña anticuerpos que se unen a la interleucina-33 (IL-33) y métodos para usar los mismos (Resumen).

VI. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

El Examinador afirma que la presente invención, tal como se define en la antigua reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes 2 a 15, carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Difiero respetuosamente de la valiosa opinión del Examinador por las razones que proporciono a continuación; y, especialmente, dada la modificación al Capítulo Reivindicatorio en el que la actual reivindicación 1 recita:

“Una composición farmacéutica que comprende:

un antagonista de interleucina-33 (IL-33) que comprende un anticuerpo recombinante humano o fragmento de unión al antígeno de este que se une específicamente a IL-33 humana, en donde el anticuerpo anti-IL-33 o fragmento de unión al antígeno de este comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una región variable de cadena pesada (HCVR)

que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 274, y comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282;

un antagonista de interleucina-4R α (IL-4R α) que comprende un anticuerpo humano recombinante o fragmento de unión al antígeno de este que específicamente se une a IL-4R α humano, en donde el anticuerpo anti-IL-4R α o fragmento de unión al antígeno de este comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3 contenidas dentro de una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 337, y LCDR1, LCDR2 y LCDR3 contenidas dentro de una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 338; y

un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable,

en donde la cantidad de los antagonistas previamente mencionados es 5 a 500 mg”.

La composición que comprende el anticuerpo anti-IL-33 y el anticuerpo anti-IL-4R α de las actuales reivindicaciones produce una actividad ventajosamente superior que no podría haber sido predicha por la persona versada en la materia a la luz del arte previo citado. Aunque D2 analiza el anticuerpo anti-IL-33 de las actuales reivindicaciones y una combinación con “*un segundo agente terapéutico*”, esto no provee a la persona versada en la técnica alguna orientación para predecir el efecto sinérgico de la composición específica de la presente solicitud. En particular, D2 ni siquiera menciona algún anticuerpo anti-IL-4R.

D1 analiza un modelo de ratón de enfermedades inflamatorias para evaluar los efectos de antagonizar la IL-4R humana y la IL-33 humana. Sin embargo, D1 no ejemplifica ninguna composición de antagonistas anti-IL-4R y anti-IL-33. En contraste con D1, el Ejemplo 6 de la presente solicitud demuestra que la composición que comprende los anticuerpos anti-IL-33 y anti-IL-4R recitada en las actuales reivindicaciones bloqueó significativamente 10 de 13 de los desenlaces probados (peso pulmonar, infiltrados de células pulmonares y niveles de citocinas) asociados con la exposición a HDM en ratones humanizados en comparación con el control de isotipo. Por el contrario, el solo anticuerpo anti-IL-4R no bloqueó significativamente ninguno de los 13 desenlaces

probados, y el solo anticuerpo anti-IL-33 bloqueó significativamente únicamente 2 de los 13 desenlaces probados. Por tanto, está claro que la composición de los dos anticuerpos de las presentes reivindicaciones produce un efecto sinérgico en un modelo de ratón de enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias que no podría haberse predicho basándose en la técnica citada, pues, como es ampliamente sabido en el campo técnico, el efecto de la unión de dos moléculas puede ser de inhibición mutua lo quedaría como resultado una pérdida del efecto de ambas moléculas.

Más allá de esto, D1 no analiza ninguna composición de los dos anticuerpos reivindicados y, como se indicó anteriormente, no ejemplifica los efectos de ninguna composición de un anticuerpo anti-IL-33 y un anticuerpo anti-IL-4R. En otras palabras, a la luz de D1, la persona versada en la materia permanecería ciega a la idea de llegar a la composición de la presente solicitud, pues habría tenido la incertidumbre de si tal composición era o no viable. Así entonces, requeriría hacer un esfuerzo inventivo mediante un programa de investigación que le aportara indicios o motivaciones para superar el estado de la técnica donde, al nunca haberse obtenido una composición como la reivindicada, plantear el problema que implica la necesidad de obtenerla ya presenta nivel inventivo.

En particular, se sabe que la inflamación eosinofílica crónica está asociada con la remodelación tisular en enfermedades inflamatorias, y que las consecuencias clínicas de dicha remodelación tisular pueden ser devastadoras (ver resumen de Aceves SS, Dig Dis. 2014; 32(0): 15–21 - anexo a este memorial). La relevancia de las células infiltrantes eosinofílicas como medida de eficacia en el modelo de ratón HDM se confirma en el párrafo 00162 de D1, que es el mismo modelo de ratón discutido en los ejemplos de la presente solicitud. Como se muestra en la Figura 4A y se analiza en el párrafo 0293 de la solicitud, la composición que comprende el anticuerpo anti-IL-33 (REGN3500) y el anticuerpo anti-IL-4R (dupilumab) de la presente solicitud da como resultado una reducción en la frecuencia de eosinófilos activados en eosinófilos pulmonares que es mayor que los efectos aditivos de los dos anticuerpos individualmente. Este efecto sinérgico proporciona una ventaja que no podría haberse predicho a partir de D1, que menciona solo que las pruebas se pueden realizar en el ratón triplemente humanizado, pero no ejemplifica los resultados de una composición de los dos anticuerpos.

En vista de esto, la composición actualmente reivindicada produce efectos inesperadamente ventajosos en relación con el arte previo citado y es inventiva sobre esta.

VII. 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. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **10** reivindicaciones.
2. Capítulo Descriptivo con corrección de error de digitación.
3. Comprobantes de pago por Modificaciones Voluntarias de los Capítulos Reivindicatorio y Descriptivo.
4. Artículo científico: Aceves SS, Dig Dis. 2014; 32(0): 15–21.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-16813-0841-0036-5

KAM\KAM\ID-308304\WPC16813

No. M-2021-308304\KAM