

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0011582**, solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH INC.** Título: **COMPOSICIONES DE ANTICUERPO OPTIMIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS OCULARES**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 17426 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 10 de noviembre de 2021.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios de la Señora Examinadora a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos de la Señora Examinadora:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado, en donde en la nueva reivindicación 1 se limita la materia ya que se reclama a que proteína se une el anticuerpo y además se define el anticuerpo por medio de sus seis regiones hipervariables (HVRs). Particularmente, se menciona que el anticuerpo se une específicamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y que el anticuerpo comprende las seis HVRs: una HVR-H1 de SEQ ID NO: 1; una HVR-H2 de SEQ ID NO: 2; una HVR-H3 de SEQ ID NO: 3; una HVR-L1 de SEQ ID NO: 4; una HVR-L2 de SEQ ID NO: 5; una HVR-L3 de SEQ ID NO: 6. Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Título

Siguiendo las sugerencias de la Examinadora y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“Conjugado de anticuerpo anti-VEGF que comprende un polímero de ácido hialurónico”

3. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio

i) En cuanto a la objeción de la reivindicación 1, me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde el anticuerpo reclamado en la nueva reivindicación 1 ahora reclama absolutamente todas sus características esenciales. En particular, este reclama que se une específicamente a VEGF y además se reclaman las seis regiones

hipervariables de SEQ ID NO: 1 a 6. En este sentido, es completamente evidente que la nueva reivindicación 1 reclama tanto la proteína a la que se une el anticuerpo incluido en el conjugado del anticuerpo como las características técnicas estructurales en términos de sus seis HVRs. Así las cosas, la nueva reivindicación 1, además de estar recomendada como válida por la Guía de la SIC, cumple con los requisitos estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia y además dicha versada se encuentra en plena capacidad de reproducir la misma sin necesidad de una experimentación adicional.

ii) Respecto a los resultados a alcanzar en las nuevas reivindicaciones 1 a 18, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora ya que la presente invención se caracteriza por definir de manera adecuada, y mediante sus características esenciales, los conjugados de anticuerpos reclamados. De hecho, estas características esenciales son el conjunto de elementos que soluciona el problema técnico y permiten diferenciar los conjugados reclamados del arte previo. En este sentido, es completamente evidente que cada una de las expresiones objetadas definen propiedades estructurales o biofísicas de los conjugados de anticuerpos reclamados. Por ejemplo, la expresión *“el polímero HA tiene un PDI entre 1,0 y 1,1”* especifica el índice de polidispersidad (PDI) del polímero HA que se conjuga con el anticuerpo que se une específicamente a VEGF. Particularmente, la página 37 del Capítulo Descriptivo describe que el término índice de polidispersión (PDI) hace referencia a una medida de la amplitud de la distribución del peso molecular de un polímero. Por lo tanto, es evidente que la expresión objetada no corresponde a un resultado a alcanzar sino por el contrario es una característica esencial que permite limitar el alcance aquí reclamado.

De manera similar, las expresiones *“el polímero HA tiene un peso molecular de 1 megadalton (MDa) o menos”*, *“el polímero HA tiene un peso molecular entre 150 kDa y 200 kDa”* y *“el anticuerpo conjugado tiene un radio hidrodinámico entre 10 nm y 60 nm”* se refieren a características o propiedades estructurales o biofísicas de los conjugados de anticuerpos reivindicados, los cuales permiten que una persona medianamente versada en la materia logre reproducir la materia reclamada, ya que esta al reproducir el polímero HA necesita saber si esta corresponde a una macromolécula de alto peso molecular o bajo peso molecular y de esta manera saber que tipo de polimerización es adecuada y en que rango de peso molecular puede moverse y de igual manera se logra obtener el conjugado del anticuerpo reclamada. Asimismo, el ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo describe la producción de conjugados de anticuerpos en los que el polímero HA tiene un peso molecular o radio hidrodinámico que cae dentro del alcance de las presentes reivindicaciones. Por todo lo anterior, es evidente que las tres expresiones objetadas corresponden a características esenciales estructurales del conjugado que los permite diferenciar del arte previo.

Asimismo, las expresiones *“el conjugado de anticuerpo tiene una semivida ocular que aumenta respecto a un anticuerpo de referencia que no se une de forma covalente al polímero de HA”*, *la vida media ocular aumenta al menos 2 veces respecto...* y *“el anticuerpo de referencia es idéntico al anticuerpo del conjugado de anticuerpos”* son claras y corresponden a características esenciales de la presente invención ya que el ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo enseña que los conjugados de anticuerpos reivindicados pueden haber aumentado su semivida ocular en comparación con los anticuerpos de referencia que no están unidos covalentemente al polímero HA. En particular, dicho ejemplo enseña que conjugación de Fabs con el biopolímero ácido hialurónico (HA) puede mejorar significativamente el tiempo de retención de Fab en el ojo, por ejemplo, ralentizando la difusión de Fab y, por lo tanto, eliminación del humor vítreo.

Por todo lo anterior, las expresiones objetadas no deben ser consideradas como resultados a alcanzar puesto que permiten definir el conjugado de anticuerpo por sus características estructurales, además

que limitan la materia reclamada, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que dichas expresiones les brindan mayor claridad a las reivindicaciones y permiten una comprensión completa de la invención. Además, las limitaciones mencionadas son, de hecho, parte del concepto inventivo desarrollado por el solicitante, limitar la invención eliminando las características objetadas por la Examinadora restringiría injustamente el alcance que el solicitante tiene derecho a proteger. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

iii) En cuanto a los términos imprecisos, nuevamente me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde se elimina por completo los términos “*alrededor de*” y “*de alrededor de*”, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, en cuanto a los otros términos objetados respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora, debido a que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, incluidos los términos objetados, ya que limitar dichos términos con rangos específicos (como lo sugiere la Examinadora) sería una restricción injusta del alcance al que el solicitante tiene derecho. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que el término “*de más de*” indica que es superior a otra cosa en cantidad, intensidad o calidad, en el presente caso dicho término se refiere a que la temperatura de fusión es superior a 83.5°C, por lo que ningún valor de temperatura menor a 83. 5°C se encuentra protegido por el alcance reclamado en la presente invención. Ahora bien, respecto a los términos “*o menos*”, “*de menos de*” y “*o menor*” estos indican que son inferior a otra cosa en cantidad, intensidad o calidad, en el presente caso dichos términos se refiere a el índice de polidispersión del polímero de HA, el punto isoeléctrico del anticuerpo, al peso molecular del polímero de HA y a la constante Kd, en donde se especifica el rango superior y de ahí para abajo los valores entran en el rango reclamado. Asimismo, el término “*entre*” se refiere a una cantidad que se encuentra dentro del rango reclamado, en el presente caso se reclama un rango específico para el PDI y el peso moléculas del polímero HA, para el radio hidrodinámico del conjugado y la constante Kd. Y, por último, el término “*al menos*” se refiere a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención, en particular, la presente invención necesita como requisito mínimo que la semivida ocular aumente como mínimo 2 o 4 veces respecto al anticuerpo de referencia. Por todo lo anterior, una persona medianamente versada en la materia entiende con claridad el alcance de dichos términos y, por consiguiente, de la materia reclamada en la invención, pues notaría que estos se encuentra dentro del alcance de la materia descrita en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

iv) En cuanto a la objeción a la reivindicación 19, me permito señalar que con el fin de acelerar el trámite de la invención las reivindicaciones 19 a 23 se han eliminado por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superadas las objeciones al respecto ya que cada una de las nuevas reivindicaciones se encuentra adecuadamente soportada por el Capítulo Descriptivo.

v) Ahora bien, respecto a la objeción a las nuevas reivindicaciones 28 y 37 (antiguas reivindicaciones 33 y 42) me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado ya no reclama lenguaje de homología debido a que la expresión “*una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con*” se elimina por completo de las nuevas reivindicaciones 28 y 37. Adicionalmente, en dichas reivindicaciones se adiciona la expresión “*una secuencia de aminoácidos que comprende 1 a 4 sustituciones, inserciones, o eliminaciones relativas a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:*”, la cual se encuentra adecuadamente soportada por las páginas 66 a 83 y el ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo de la presente invención. Así las cosas,

considero superada la objeción al respecto ya que de esta manera se permite establecer la secuencia de aminoácidos exacta a la que se refiere la invención.

vi) Respecto a la objeción a las nuevas reivindicaciones 61 y 62 (antiguas reivindicaciones 66 y 67, respectivamente) respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora debido a que dichas reivindicaciones cumplen adecuadamente con los requisitos de claridad. En particular, la presente invención se refiere a conjugados de anticuerpos que incluyen anticuerpos que se unen específicamente a VEGF, en donde la nueva reivindicación 60 (antigua reivindicación 65) especifica que el anticuerpo incluido en el conjugado de anticuerpo es capaz de inhibir la unión de VEGF a un receptor de VEGF. Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones 61 y 62 definen además que el receptor de VEGF es inhibido por el anticuerpo como receptor 1 de VEGF (Flt-1) o receptor 2 de VEGF (KDR). Sin embargo, y a pesar de que los anticuerpos tienen la propiedad de inhibir la unión entre el sitio de unión y receptores, ninguna persona medianamente versada en la materia que trabaje en el presente campo técnico podría llegar a la presente invención, y en particular, a mencionar dicha inhibición sin una experimentación adicional. De hecho, la página 87 del Capítulo Descriptivo describe claramente que el inventor realizó ensayos de unión, en donde se evalúa la actividad de unión a antígenos de un anticuerpo o un conjugado de anticuerpo. Así las cosas, es completamente evidente que a pesar de que la inhibición sea una propiedad intrínseca de los anticuerpos, no se puede asegurar sin una experimentación que esta vaya a inhibir específicamente el sitio de unión o receptor, por lo que considero superada la objeción al respecto.

vii) En cuanto a la objeción de las nuevas reivindicaciones 86 a 90 (antiguas reivindicaciones 91 a 95, respectivamente) respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora ya que dichas reivindicaciones reclaman claramente la posición en la que se produce la mutación de cisteína. Por ejemplo, las reivindicaciones 86-88 especifican que la mutación de cisteína se da en la cadena pesada y esta es HC-A118C, A140C o L174C, respectivamente (numeración de la EU), en particular, HC se refiere a cadena pesada en donde la alanina en la posición 118 y 140 la sustituyen por cisteína y la leucina en la posición 174 la sustituyen por la cisteína como se observa en el ejemplo 3, página 143. Asimismo, las reivindicaciones 89 y 90 especifican que la mutación de cisteína en la cadena ligera es LC-K149C o V205C, ambas según el esquema de numeración de Kabat, en donde LC se refiere a cadena ligera en donde la lisina en la posición 149 se sustituye por cisteína y la valina en la posición 205 de la cadena ligera se sustituye por cisteína. Así las cosas, es completamente claro el aminoácido y la posición en la que se debe sustituir cada aminoácido por la cisteína y además dichas reivindicaciones especifican si dichas sustituciones se hacen en la cadena ligera o pesada, por lo que considero superada la objeción al respecto.

viii) Respecto a la objeción a las nuevas reivindicaciones 95, 98 y 101 a 107 (antiguas reivindicaciones 100, 103 y 106 a 112) me permito señalar que dichas reivindicaciones son completamente claras y además se encuentran adecuadamente soportadas por el Capítulo Descriptivo. Particularmente, las páginas 88 y 89 del Capítulo Descriptivo describen que las composiciones farmacéuticas de un anticuerpo anti-VEGF o un conjugado de anticuerpo de este, en donde dicha formulación también puede contener más de un compuesto activo o agentes terapéuticos adicionales, según sea necesario para la indicación particular que se trata, preferentemente de aquellos con actividades complementarias que no se afectan negativamente entre sí. Por ejemplo, puede desearse proporcionar además un agente inmunodepresor. Esas moléculas se encuentran presentes de manera adecuada en combinación en cantidades eficaces a los efectos previstos. Los ingredientes activos pueden estar incluidos en microcápsulas preparada.

Adicionalmente, en este punto vale la pena resaltar que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, que en este caso corresponde a un conjugado de anticuerpo, siempre y cuando se conserve el principio

de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad como se demuestra en la parte inferior del presente memorial. Así una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas.

En el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar el conjugado de anticuerpo o las composiciones que comprenden a este u otros agentes a elementos específicos que corresponden a elementos no esenciales de la invención y solamente a aquellas características que la distinguen del arte previo. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Por todo lo anterior, considero superadas las objeciones al respecto.

ix) Respecto a las nuevas reivindicaciones 98 y 105 a 107 (antiguas reivindicaciones 103 y 110 a 112), me permito resaltar que dichas reivindicaciones no reclaman el mismo alcance que las nuevas reivindicaciones 80, 81, 94 y 104 a 107 (antiguas reivindicaciones 85, 86, 99 y 109 a 112). Por ejemplo, las reivindicaciones 80 y 81 reclaman que el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico (reivindicación 80) que puede unirse a VEGF y una segunda molécula biológica (reivindicación 81), mientras que las reivindicaciones 98 y 105 a 107 se encuentran dirigidas a composiciones. En este sentido es evidente que el objeto de cada una de dichas reivindicaciones es diferente. Ahora bien, tenemos que tener en cuenta que las composiciones comprenden anticuerpos, conjugados de anticuerpos, un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, la reivindicación 94 reclama una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo, mientras que la reivindicación 98 reclama una composición que comprende el anticuerpo anti-VEGF que es ranibizumab, RTH-258, o un anticuerpo anti-VEGF biespecífico. Así, es evidente que el alcance reclamado por la reivindicación 98 es más limitado que el de la reivindicación 94, ya que en dicha reivindicación se especifica el anticuerpo anti-VEGF. De manera similar, las reivindicaciones 104-107 reclaman tipos particulares de “segundos agentes” lo cual no se reclama en ninguna de las anteriores reivindicaciones. Así, las nuevas reivindicaciones 80, 81, 94, 98 y 104 a 107, además de estar recomendadas como válidas por la Guía de la SIC, cumplen con los requisitos estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia.

x) Respecto a las nuevas reivindicaciones 1, 92 y 93 (antiguas reivindicaciones 1, 97 y 98) respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora ya que dichas reivindicaciones son completamente concisas debido a que cada reivindicación independiente tiene un alcance claramente diferente y se encuentran adecuadamente definidas. Por ejemplo, la reivindicación 1 reclama que el anticuerpo incluido en el conjugado incluye seis secuencias HVRs particulares, mientras que la reivindicación 92 reclama que el anticuerpo incluye secuencias particulares de los dominios VH y VL, y la reivindicación 93 reclama que el anticuerpo incluye secuencias particulares de cadena pesada y cadena ligera. Así las cosas, es completamente evidente que cada una de las reivindicaciones independientes se encuentran dirigidas a un alcance completamente diferente que permite definir de diferentes maneras el anticuerpo reclamado, y de hecho algunas formas de definición comprende alcances más amplios respecto a otros. Adicionalmente, la reivindicación 1 reclama que el polímero HA tiene un PDI de 1,1 o inferior mientras que las reivindicaciones 92 y 93 reclaman que el valor de PDI es 1,05, por lo que el alcance reclamado por las reivindicaciones 92 y 93 corresponde a un alcance más limitado que la reivindicación 1 ya que reclama un valor específico para PDI mientras que la reivindicación 1 reclama un rango completo para PDI. Así las cosas, las nuevas reivindicaciones 1,

92 y 93, además de estar recomendadas como validas por la Guía de la SIC, cumplen con los requisitos de claridad y concisión estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia.

xi) Respecto a las marcas registradas, me permito señalar que las marcas DARPin®, LUCENTIS®, EYLEA® y MACUGEN® se eliminan por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado por lo que considero superada la objeción al respecto. Particularmente, la marca DARPin® se sustituye por una proteína de repetición de anquirina diseñada anti-VEGF.

xii) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. Descripción

En cuanto a la suficiencia del Capítulo Descriptivo, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora ya que las presentes reivindicaciones se encuentra adecuadamente soportadas en el Capítulo Descriptivo. Particularmente, el anticuerpo incluido en los conjugados de anticuerpos reivindicados incluye seis secuencias HVR, las cuales se encuentran abarcadas en el clon de anticuerpo G6.31AARR. Particularmente, el Capítulo Descriptivo de la presente invención describe que el clon G6.31AARR se utilizó en cada uno de los ejemplos de la invención, por lo que el conjugado de anticuerpo aquí reclamado se encuentra adecuadamente soportado por el Capítulo Descriptivo. Además, el ejemplo 3 de la invención claramente enseña que en los conjugados reivindicados se pueden usar otros anticuerpos que se unen específicamente a VEGF más allá del clon de anticuerpo G6.31AARR. Específicamente, el ejemplo 3 describe ejemplos de anticuerpos anti-VEGF para su uso en los conjugados de anticuerpos de la invención, por ejemplo, en la siguiente tabla describe algunos ejemplos de anticuerpos anti-VEGF que se pueden usar, así como también las secuencias de aminoácidos de los dominios VH y VL para cada anticuerpo:

Nombre del anticuerpo	Variante VH (SEQ ID NO)	Variante VL (SEQ ID NO)
G6.31 WT	G6.31 WT (SEQ ID NO: 42)	G6.31 WT (SEQ ID NO: 38)
LC-N94A	G6.31 WT (SEQ ID NO: 42)	N94A (SEQ ID NO: 41)
LC-N94A.LC-F83A	G6.31 WT (SEQ ID NO: 42)	N94A.F83A (SEQ ID NO: 12)
LC-N94A.LC-F83A. HC-A40E.HC-T57E (G6.31 AAEE)	A40E.T57E (SEQ ID NO: 40)	N94A.F83A (SEQ ID NO: 12)
N94A.F83A.N82aR.Y58R (G6.31 AARR)	N82aR.Y58R (SEQ ID NO: 11)	N94A.F83A (SEQ ID NO: 12)
HCcombo	HCcombo (SEQ ID NO: 33)	G6.31 WT (SEQ ID NO: 38)
HCLC2	HCcombo (SEQ ID NO: 33)	LCcombo2 (SEQ ID NO: 35)
HCLC4	HCcombo (SEQ ID NO: 33)	LCcombo4 (SEQ ID NO: 37)
HCLC5	HCcombo (SEQ ID NO: 33)	N94A.F83A (SEQ ID NO: 12)
HCLC3	HCcombo (SEQ ID NO: 33)	LCcombo3 (SEQ ID NO: 36)
HCLC1	HCcombo (SEQ ID NO: 33)	LCcombo1 (SEQ ID NO: 34)
R19HCcombo	R19HCcombo (SEQ ID NO: 51)	G6.31 WT (SEQ ID NO: 38)
R19HCLC2	R19HCcombo (SEQ ID NO: 51)	LCcombo2 (SEQ ID NO: 35)
R19HCLC4	R19HCcombo (SEQ ID NO: 51)	LCcombo4 (SEQ ID NO: 37)
R19HCLC5	R19HCcombo (SEQ ID NO: 51)	N94A.F83A (SEQ ID NO: 12)

Así las cosas, es completamente evidente que a lo largo del Capítulo Descriptivo soporta adecuadamente cada uno de los anticuerpos y conjugados de anticuerpos que se reclaman, de hecho se evidencian ensayos en donde se describen anticuerpos adicionales que no se encuentran dentro del

alcance reclamado. Adicionalmente, y sin perjuicio de lo anterior, cualquier persona medianamente versada en la materia basándose en los datos descritos y proporcionados por los ejemplos de la invención esperaría razonablemente que los conjugados de anticuerpos que tienen otros anticuerpos que se unen específicamente a VEGF como se indica en las presentes reivindicaciones también compartirían las propiedades favorables del clon G6.31AARR. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

5. Figuras y secuencias

En cuanto al listado de secuencias, me permito señalar que adjunto al presente memorial un documento titulado “*Listado de secuencias*” el cual se encuentra de acuerdo con el estándar ST.25. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto. Resaltamos que SIPI no acepta el formato .txt por lo que se adjunta en formato .pdf.

6. Unidad de invención

Respecto a la objeción de unidad de invención, en primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminan las reivindicaciones 19 a 23. Adicionalmente, la nueva reivindicación 1 ahora reclama un conjugado de anticuerpo que incluye (i) un anticuerpo y (ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido covalentemente al anticuerpo, en el que el polímero HA tiene un índice de polidispersión (PDI) de 1,1 o inferior, el anticuerpo se une específicamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y el anticuerpo comprende las seis HVRs de SEQ ID NO: 1-6. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que los conjugados de anticuerpo (reivindicaciones 1 a 93) y las composiciones farmacéuticas (reivindicaciones 94 a 108), son novedosas e inventivas a la luz del arte previo ya que ningún documento del arte previo enseña o sugiere un conjugado de anticuerpo que incluya un polímero de HA que tenga un PDI de 1,1 o inferior, lo cual corresponde a una característica esencial de la invención. Adicionalmente, me permito señalar que la Guía de la SIC en la sección 2.11.1 establece que la solicitud debe estar relacionada con una sola invención, o en caso de un grupo de invenciones, esas invenciones sólo pueden ser objeto de la misma solicitud si están vinculadas de tal manera entre sí que formen un solo concepto inventivo. En el presente caso, **los grupos 1 y 2** establecidos por la Examinadora corresponden a un único concepto inventivo a pesar de ser un grupo de invenciones ya que estas se encuentran vinculadas entre sí. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia entendería perfectamente que la materia reclamada por las reivindicaciones 1 a 108 se encuentra totalmente vinculada ya que el conjugado de anticuerpo reclamado por la nueva reivindicación 1 comprende un anticuerpo y un polímero de ácido hialurónico (HA) unido covalentemente al anticuerpo y la composición comprende un anticuerpo que comprende las características de las reivindicaciones 1 a 93. Por todo lo anterior, la materia reclamada por la presente invención corresponde a un único concepto inventivo debido a su directa vinculación entre las invenciones, por lo que la unidad de invención debería ser reconocida a la luz de las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y de la argumentación aportada con anterioridad. **Adjunto al presente memorial tasa de examen para que se estudie toda la materia reivindicada.**

7. Novedad

Con respecto a la novedad de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por la Examinadora, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial difiere en ciertos aspectos del documento D1 del arte anterior citado en el Oficio Técnico No. 17426.

D1 divulga métodos y composiciones para el tratamiento de la desregulación del crecimiento de vasos sanguíneos mediante la regulación de la neovascularización. Las realizaciones logran esto restringiendo la difusión y el transporte de agentes terapéuticos al conjugarlos con polímeros o construcciones poliméricas mientras retienen las afinidades de unión y las funciones de los agentes terapéuticos. Particularmente, D1 divulga una composición que comprende: un polímero hidrófilo; y un resto de unión a ligando inhibidor de la neovascularización unido covalentemente al polímero; en el que el polímero hidrófilo aumenta el tiempo de residencia del resto de unión en un sitio en el que se desea la inhibición de la neovascularización en relación con el tiempo de residencia del resto de unión sin el polímero hidrófilo. Sin embargo, D1 no divulga todas las características de la presente invención, por ejemplo, D1 no enseña un conjugado de anticuerpo que comprende un anticuerpo, en donde el anticuerpo se une específicamente a VEGF y comprende las HVRs SEQ ID NO: 1 a 6, lo cual es considerado como una característica esencial de la invención.

Adicionalmente, la invención reclama que el conjugado del anticuerpo además comprende un polímero de ácido hialurónico (HA), en donde el polímero de HA tiene un índice de polidispersión (PDI) de 1.1 o menos. Así las cosas, me permito señalar que el término PDI se refiere a una medida de la amplitud de la distribución del peso molecular de un polímero. Particularmente, el Capítulo Descriptivo enseña que los polímeros de HA o las muestras de conjugado de HA que tienen un PDI de 1,1 o inferior son “monodispersos”, mientras que los polímeros de HA o las muestras de conjugado de HA que tienen un PDI superior a 1,1 son “polidispersos”. Además, el Capítulo Descriptivo también enseña que los polímeros de HA disponibles comercialmente estándar se producen mediante un proceso de múltiples pasos que da como resultado una distribución polidispersa de los pesos moleculares del polímero de HA. Esta enseñanza también se enseña en el Anexo 1 adjunto al presente memorial, el cual menciona que los polímeros HA de fuentes comercialmente disponibles son polidispersos (ver, por ejemplo, página 239, columna derecha, primer párrafo completo).

Ahora bien, D1 también reclama un anticuerpo monoclonal VEGF conjugado con ácido hialurónico que tiene un peso molecular de 1,6 MDa. Asimismo, D1 menciona en el párrafo [0028] que el HA utilizado a lo largo del documento se compró a Sigma-Aldrich y se usó tal como se recibió. Así las cosas, y como se menciona anteriormente, este polímero HA correspondería a un polímero comercial, en donde los polímeros de HA disponibles comercialmente estándar son generalmente polidispersos, como se enseña en el Capítulo Descriptivo de la presente invención y además se confirma en el Anexo 1 adjunto al presente memorial. Así las cosas, se puede concluir que los polímeros de HA de D1 son polidispersos por lo que además tienen un PDI fuera del alcance de la presente reivindicación 1. Además, D1 no enseña el uso de polímeros de HA monodispersos en un conjugado de anticuerpo de HA, lo cual es una característica esencial de la presente invención. De manera similar, D1 no sugiere ni la inestabilidad ni la precipitación de los conjugados de anticuerpos HA polidispersos ni la inesperada estabilidad de los conjugados de anticuerpos HA monodispersos comprendidos por la presente invención. Por lo tanto, vale la pena mencionar que D1 no divulga todas las características de la presente invención, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia consideraría que la presente invención es novedosa a la luz de las múltiples diferencias con D1.

Así las cosas, y tras revisar en detalle las enseñanzas de D1, me permito resaltar que características como las anteriormente mencionadas, y más aún, las características reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, el conjugado de anticuerpo reclamado por la presente invención es novedoso y no tiene punto de comparación con las enseñanzas del arte previo, ya que en este caso, si bien D1 se dirige a una invención que se encuentra en el mismo campo técnico de la solicitud, no se evidencia una realización con todas las características anteriormente mencionadas.

En este sentido, me permito llamar la atención de la Examinadora, en que para evaluar si la invención es nueva o no, la Examinadora siempre debe comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales de la invención reclamada con las características de la materia divulgada en el documento del estado de la técnica citado y verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica. Así, y tras considerar las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio de esta solicitud, las cuales reúnen una serie de características concretas que difieren de la divulgación de D1, es evidente que la presente solicitud es distinta de las enseñanzas de dicho documento. Por lo tanto, la materia de esta solicitud cumple con el requisito de novedad.

De esta manera, para afectar la novedad de la presente invención, se entiende que el arte previo debe divulgar de manera idéntica todas y cada una de las características de la invención. Así, y considerando que este no es el caso, dado que D1 no divulga la misma invención con las mismas características esenciales de la presente solicitud, amablemente solicito el retiro de las objeciones a este respecto.

8. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. **17426**, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En este punto me permito resaltar que la reivindicación 23 se ha eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado, pero la materia que dicha reivindicación reclamaba se adiciona a la nueva reivindicación 1.

Por lo tanto, y en adición a las diferencias estructurales mencionadas anteriormente en el punto de novedad que de por sí ya son indicio fuerte del nivel inventivo de la presente invención, me permito resaltar que además de que D1 no menciona las seis HVRs del anticuerpo y tampoco enseña el PD1 del polímero de HA reclamado por la invención, la presente invención si tiene efectos técnicos relacionados con la diferencia entre esta y el arte previo. Particularmente, el polímero de HA que tiene un PDI de 1,1 o inferior, también denominados “conjugados de anticuerpos de HA monodispersos, son inesperados y significativamente más estables que los conjugados de anticuerpos HA polidispersos, incluso en condiciones de estrés fisiológico. Esta estabilidad inesperadamente mejorada es una ventaja importante para la fabricación de conjugados de anticuerpos HA estables, que son útiles, entre otras cosas, para mejorar la retención de anticuerpos o fragmentos de los mismos que se unen a antígenos en el ojo con fines terapéuticos.

En este punto me permito señalar que el ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo describe conjugados de anticuerpo de ácido hialurónico (HA) lineal preparados a partir de HA monodisperso para la estabilidad mejorada. En particular, dicho ejemplo demuestra que, dentro de las poblaciones de conjugados de anticuerpos HA polidispersos, las subpoblaciones de mayor peso molecular (MW) son inesperadamente inestables y precipitan fuera de la solución. Esta sorprendente observación condujo luego al inventor al descubrimiento adicional de que el cambio de un esqueleto de HA polidisperso a un esqueleto de HA monodisperso da como resultado un conjugado de anticuerpos más estable. Sin embargo, D1 no enseña ni sugiere esta diferencia por lo que no propone la misma solución técnica que la presente invención y mucho menos soluciona el mismo problema técnico, es decir la inestabilidad de los conjugados de anticuerpos HA polidispersos o la inesperada estabilidad de los conjugados de anticuerpos HA monodispersos descubiertos por el solicitante

Además, el ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo describe conjugados de HA-G6.31.AARR producidos a partir de HA monodisperso muestran estabilidad física mejorada bajo tensión fisiológica respecto a los conjugados de HA-G6.31.AARR producidos a partir de HA polidisperso. Particularmente, en este ejemplo se proporciona una comparación directa de la estabilidad de los conjugados de anticuerpos HA monodispersos reivindicados en comparación con los conjugados de anticuerpos HA polidispersos, en donde en la figura 14, los conjugados de anticuerpos HA producidos mostraron una estabilidad física muy mejorada durante cuatro semanas en comparación con los conjugados producidos con un HA polidisperso de tamaño similar al mismo nivel de carga de Fab. Por lo tanto, la invención tiene un efecto técnico asociado a dichas características esenciales. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que el conjugado de anticuerpo tiene características que implican una composición distinta y además un avance técnico comparado con el arte previo. Por lo tanto, para determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que la Examinadora deba 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.

Así las cosas, ninguna persona medianamente versada en la materia se vería motivada por las enseñanzas de D1 debido a que dicho documento no reclama las características esenciales de la presente invención, es decir los seis HVRs del anticuerpo ni un polímero HA monodisperso ni el PDI de dicho polímero, y mucho menos los efectos técnicos alcanzados a partir de dichas características. En este sentido, la única forma que dicha versada logre obtener la presente invención es llevando una experimentación exhaustiva, en donde invierta tanto económicamente como intelectualmente, y aun así nada asegura que esta logre obtener el anticuerpo aquí reclamado.

Por su parte, D2 divulga anticuerpos biespecíficos contra VEGF humano y contra ANG-2 humano, métodos para su producción, composiciones farmacéuticas que contienen dichos anticuerpos y usos de los mismos. Sin embargo, D2 tampoco enseña ni sugiere el hecho de producir un conjugado de anticuerpo HA monodisperso que tenga un PDI de 1,1 o inferior, mucho menos la inestabilidad de los conjugados de anticuerpo HA polidisperso o la estabilidad inesperada de los conjugados de anticuerpo HA monodisperso. Por lo tanto, es completamente claro y evidente que ninguna persona medianamente versada en la materia se habría visto motivado por las enseñanzas de D2 para llegar a la presente invención ya que nada en dicho documento enseña o sugiere las características esenciales de la presente invención. Así las cosas, es completamente claro y evidente para dicho versado que a partir de las enseñanzas de D1 y D2 solos o en combinación sería imposible obtener el conjugado de anticuerpo aquí reclamado debido a la carencia de enseñanzas. E incluso si supusiéramos que la persona medianamente versada en la materia se viese motivada por las enseñanzas de D1 y D2, y esta hubiera pensado en modificar los conjugados de anticuerpos reclamados en el arte previo, nada en este sugiere las secuencias de aminoácidos aquí reclamadas ni mucho menos el polímero HA y sus características, por lo que dicho versado no se vería motivado en adicionar las modificaciones del anticuerpo de D2 al anticuerpo de D1, porque no tiene ningún sentido, además, esa persona no habría sabido que modificaciones específicamente realizar y en que posiciones hacerlo y no habría esperado tener éxito al hacerlo.

Por todo lo anterior, es totalmente claro que, si bien D2 se encuentra dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas del mismo **no son válidas** teniendo en cuenta la deficiencia de D1 anteriormente explicada y las deficiencias del mismo.

Así, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que ni D1 ni D2 divulgan el conjugado de anticuerpo de la presente invención. E incluso se podría afirmar que dichos documentos solos o en combinación de ninguna manera motivan a una persona medianamente versada en la materia para que obtenga la materia aquí reclamada. Por lo tanto, considerando todas las diferencias que se mencionan anteriormente el conjugado de anticuerpo de la presente invención no puede derivarse obviamente del arte previo. Incluso si una persona medianamente versada en la materia estuviese motivada por las enseñanzas de D1 y D2, dicha persona no hubiese podido obtener la materia reclamada por la presente invención puesto que ninguno de ellos son considerados como una guía para obtener específicamente las características esenciales aquí reclamadas a pesar de que dichos documentos pertenecen al mismo campo técnico de la presente invención.

No obstante, y como se demuestra anteriormente, ninguna persona encuentra motivación para modificar los anticuerpos de D1 y D2, por lo que resulta relevante notar que a la hora de evaluar el nivel inventivo de la invención debe basarse la evaluación únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicaran de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el conjugado de anticuerpo aquí reclamado, que como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o quien concede o quien deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que las incluyan. En este caso particular, la única manera en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada. Por lo tanto, es totalmente claro que la persona medianamente versada en la materia no encontraría las características esenciales de la invención en ningún documento del estado del arte ni en el conocimiento general común del campo técnico.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*¹, por lo anterior, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un proceso creativo e innovador en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.² Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 17426 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

Es más, no es posible prever los conjugados anticuerpos de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña esta invención.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con los lineamientos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio;
- Listado de Secuencias;
- Anexo 1
- Tasas de modificación.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

² Íbidem.