

Señor

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

REF: Expediente No. **NC2019/0008461**, solicitud de patente de invención a favor de **NOVO NORDISK A/S** Título: **ANTICUERPOS PROCOAGULANTES**

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. 4052 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 24 de marzo de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Título

En primer lugar, con relación al título de la solicitud, contrario a lo mencionado por el Señor Examinador, me permito manifestar que el mismo refleja claramente el objeto descrito por la solicitud y más aún el alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, ya que el objeto principal de esta solicitud se dirige a anticuerpos procoagulantes biespecíficos con características esenciales y concretas como el ser capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX (sustento, Capítulo Descriptivo de la solicitud).

Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

2. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones **2, 6 y 9** han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial. En consecuencia, me permito manifestar que la numeración y dependencia de las reivindicaciones han sido modificadas de conformidad con dicho cambio;

- El Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado con el propósito de reemplazar el término “*multiespecífico*” por “*biespecífico*”. Dicho cambio se realiza con el propósito de especificar aún más los anticuerpos reclamados. Esta modificación presenta sustento a lo largo del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud;
- La reivindicación **1** ha sido modificada para incluir la materia de las antiguas reivindicaciones 2, 6 y 9 y, por lo tanto, se limita a anticuerpos biespecíficos y a residuos de epítomos completos de FIXa y FXa. Concretamente, la reivindicación 1 ahora especifica que el primer sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítopo que comprende: “los residuos de aminoácidos R338 y K341 de FIX/FIXa, y el segundo sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos R113, Y230, K420, D423, R424 y K427 de FX/FXa”;
- La reivindicación **4** (nueva reivindicación 3) ha sido modificada para eliminar la referencia a “*y el segundo sitio de unión a antígeno es capaz de unirse en el dominio EGF 2 y/o subunidad catalítica de FX/FXa*”;
- La reivindicación **7** (nueva reivindicación 5) ha sido modificada para eliminar la referencia a “*uno o más de*”.

Considerando lo anterior, me permito manifestar que estas modificaciones presentan pleno soporte dentro del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, y su inclusión tiene por objetivo definir de manera aún más clara el alcance de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta, así como seguir las amables sugerencias por parte del Señor Examinador en su Oficio Técnico 4052.

Asimismo, es importante mencionar que dichas modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) Con respecto a la falta de claridad de la reivindicación 1 en donde el Señor Examinador señala que la materia aquí reclamada no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un anticuerpo multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítopo que comprende el residuo R338 de FIX/FIXa; Sin embargo, el Examinador establece que la solicitud no ha explorado la innumerable cantidad de posibles estructuras de anticuerpo que pueden unirse al residuo 338 del factor IX/IXa y tampoco ha explorado estructuras funcionales de anticuerpo que se unan a un único residuo sobre el factor IX/IXa, por lo que sugiere al Solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras de anticuerpos exploradas en la solicitud.

Considerando lo anterior, tal y como se expuso en el numeral 2 del presente memorial de respuesta, me permito manifestar que la reivindicación 1 ha sido modificada para incluir la materia de las antiguas reivindicaciones 2, 6 y 9 y, por lo tanto, ahora se limita a un anticuerpo

biespecífico y a residuos de epítomos completos de FIXa y FXa. Concretamente, la reivindicación 1 se dirige a:

“ 1. Un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX que comprende

un primer sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FIX (SEQ ID NO:1) y/o la forma activada del mismo (FIXa), y

un segundo sitio de unión a antígeno capaz de unirse a FX (SEQ ID NO:2) y/o la forma activada del mismo (FXa)

en donde el primer sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos R338 y K341 de FIX/FIXa, y el segundo sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos R113, Y230, K420, D423, R424 y K427 de FX/FXa.”

Así las cosas, me permito manifestar que la reivindicación 1 ahora define puntualmente, mediante características esenciales el primer y segundo sitio de unión antígeno, definiendo además un epítopo completo que comprende residuos de aminoácidos concretos. En este sentido, al considerar las sugerencias del Señor Examinador y al limitar el alcance de la materia reclamada, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

ii) Con relación a las reivindicaciones **2 a 7 y 9** y su falta de claridad debido a que la materia allí reclamada carece de sustento porque reclaman un anticuerpo multiespecífico en función de los residuos particulares reconocidos sobre el FIX/FIXa y el FX/FXa, lo cual abarca una cantidad de anticuerpos aún no explorados por el Solicitante.

En respuesta a lo anterior, en primer lugar, me permito señalar que las reivindicaciones 2, 6 y 9 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta.

Adicionalmente, en cuanto a las reivindicaciones **3-5 y 7** (nuevas reivindicaciones 2-4 y 5), me permito manifestar en primer lugar que éstas son dependientes de la reivindicación 1 modificada y por lo tanto al considerar el numeral 2.6.4.2 de la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, *“una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger.”* Con base en lo anterior, al tener en cuenta las limitaciones de la nueva reivindicación 1, la materia actualmente presente en las reivindicaciones 3-5 y 7 (nuevas reivindicaciones 2-4 y 5) de igual forma corresponde a una generalización razonable del alcance al que el Solicitante tiene derecho. Es más, en este punto me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que dichas reivindicaciones de igual forma comprenden ciertas modificaciones mencionadas en el numeral 2 del presente documento, que contribuyen a definir las características técnicas funcionales y estructurales del anticuerpo biespecífico reclamado.

Así las cosas, la caracterización complementaria a partir de estas particularidades se hace entonces con el fin de distinguir la invención aún más del estado del arte. Tal y como se observa a lo largo del Capítulo reivindicatorio Modificado y aquí adjunto, la caracterización del objeto de la presente invención se da a través de la definición de los elementos estructurales específicos.

Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta, solicito al Señor Examinador retirar las objeciones al respecto, ya que estas reivindicaciones, así como las modificaciones efectuadas, cumple a cabalidad con los lineamientos del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

iii) Con relación a la reivindicación 7 (nueva reivindicación 5) y la objeción en cuanto a que la misma carece de sustento porque pretende caracterizar el anticuerpo por su capacidad de unión a “uno o más” residuos de FX/FXa, me permito señalar que la expresión “uno o más de” ha sido eliminada de esta reivindicación con el propósito de brindar mayor especificidad y claridad. En consecuencia, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

iv) En cuanto a la reivindicación 8 (nueva reivindicación 6), el Señor Examinador manifiesta que no es clara porque las secuencias indicadas en la reivindicación no corresponden a secuencias de CDRs (región determinante de la complementariedad) sino a secuencias de regiones variables.

Respecto a la objeción de esta reivindicación, confirmo que la apreciación del señor examinador es correcta. Lo que el solicitante quiere decir con el lenguaje de la reivindicación 8 (nueva 6) es que se reclaman las secuencias CDR **que se encuentran en dichos dominios variables de cadenas ligera y pesada**, aunque no se haga referencia explícita a las secuencias de los CDR's. Por lo tanto, el lenguaje actual si identifica las secuencias **SEQ ID NO: 177 a 188** como secuencias de las regiones variables tal como lo exige su despacho.

Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, de manera atenta solicito a ese Despacho aceptar el nuevo pliego de Reivindicaciones y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Descripción

i) En cuanto a las objeciones del capítulo Descriptivo, respetuosamente me permito manifestar que difiero de los señalamientos del Señor Examinador, ya que este describe anticuerpos biespecíficos, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo capaz de estimular la actividad enzimática de FIXa hacia FX y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho anticuerpo biespecífico de la presente solicitud, y en donde una persona medianamente versada en la materia, no solo entendería, sino también reproduciría la invención partiendo de esta información.

ii) Puntualmente, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que la Descripción de esta invención proporciona un sinnúmero de ejemplos de anticuerpos biespecíficos y datos que demuestran una mejora funcional de los mismos, por ejemplo, en comparación con un anticuerpo ACE910.

A modo de ejemplificación, vale la pena mencionar que los resultados para diferentes linajes y variantes de anticuerpos pueden ser visualizados en la tabla 15 (Ejemplo 16) y Figuras 2 y 3 (Ejemplo 17), en donde es posible ver la estimulación máxima determinada para cada anticuerpo biespecífico entre 8 concentraciones de anticuerpos probadas, así como también la concentración a la que se observó la estimulación máxima, en donde se demuestra que para todos los anticuerpos biespecíficos probados, se encontró que la estimulación máxima **era mayor que la medida para ACE910**, que se probó en un intervalo de concentración nM específica.

Adicionalmente, me permito destacar que los anticuerpos biespecíficos de la presente invención son sorprendentemente capaces de disponer espacialmente de FIXa y FX de una manera apropiada para permitir la activación eficaz de FX mediante FIXa. Así las cosas, un denominador común para los anticuerpos reivindicados por la presente solicitud es, por lo tanto, sus sitios de unión representados por los residuos del epítipo clave (de puntos calientes, es decir residuos **que son particularmente importantes para la interacción con el anticuerpo específico**) en FIX. En particular, los linajes de anticuerpos anti-FIX/FIXa, tanto 0-1886 como 0-1998 (y sus variantes), tienen residuos de aminoácidos R338 en su epítipo, lo cual **es un residuo de epítipo clave/fundamental/esencial para la presente solicitud** (Página 91 de la Descripción de la presente invención).

iii) En adición a lo anterior, de igual forma me permito señalar que 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 debe ser limitada a una modalidad exclusiva, sino que, por el contrario, cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades ligadas por un efecto técnico común que finalmente es el que delimita el alcance de la invención.

iv) En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia está en total capacidad de comprender el alcance de la solicitud, pues notaría que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación o aprendizaje adicional al campo técnico de la invención.

Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho que las objeciones al respecto sean retiradas, ya que, en opinión del Solicitante, el Capítulo Descriptivo cumple a cabalidad con los requerimientos establecidos por el Artículo 28 de la Decisión 486.

5. Dibujos y Secuencias

Con respecto a las objeciones de la **Figura 4**, me permito manifestar que adjunto al presente memorial de respuesta, adjunto se encuentra la Figura 4 rotulada como “Figura 4”, tal y como el Señor Examinador lo sugiere. Por lo tanto, atentamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

6. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto

a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 4052.

ii) En primer lugar, me permito llamar la atención del Señor Examinador en que los anticuerpos biespecíficos reclamados en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente documento, son capaces de disponer espacialmente de FIXa y FX de una manera apropiada para permitir la activación eficaz de FX mediante FIXa.

Así las cosas, los anticuerpos reivindicados por la presente solicitud presentan como característica en común y esencial que **sus sitios de unión se encuentran representados por los residuos del epítopo clave (de puntos calientes, es decir residuos que son particularmente importantes para la interacción con el anticuerpo específico) en FIX.** Particularmente, los linajes de anticuerpos anti-FIX/FIXa, tanto 0-1886 como 0-1998 (y sus variantes), tienen residuos de aminoácidos R338 en su epítopo, ***lo cual es un residuo clave/fundamental/esencial para la presente solicitud (Página 91 de la Descripción de la presente invención)*** y debe ser considerado como característica estructural fundamental al momento de realizar una comparación con cualquier documento del estado del arte.

Es más, el mismo Examinador en su Oficio Técnico No. 4052 **reconoce que la diferencia entre la invención definida por esta solicitud y D1 es precisamente que el anticuerpo se une a un epítopo que comprende el residuo de aminoácido R338 y ahora también al residuo K341 de FIX/FIXa en donde el segundo sitio de unión a antígeno es capaz de unirse a un epítopo que comprende los residuos de aminoácidos R113, Y230, K420, D423, R424 y K427 de FX/FXa.** Por lo tanto, dicha diferencia no puede ser fácilmente derivada por una persona experta en la materia al leer el documento D2 ni tampoco puede ser negada como evidencia a un efecto técnico asociado.

Por lo que, ni la combinación de los residuos del epítopo clave/sitio de unión en FIX y FX, ni las secuencias de los anticuerpos ejemplares que son capaces de unirse a dichos residuos/sitios, tal y como se identifican en la presente invención, podrían ser evidentes para un experto en la materia basándose en el anticuerpo biespecífico ACE910 de D1, cuando más aún el mismo Capítulo Descriptivo de esta solicitud establece que los anticuerpos biespecíficos y datos aquí mostrados, demuestran una mejora funcional de los anticuerpos, en comparación con un anticuerpo ACE910. A modo de ejemplo, me permito resaltar que los resultados para diferentes linajes y variantes de anticuerpos pueden ser visualizados en la tabla 15 (Ejemplo 16) y Figuras 2 y 3 (Ejemplo 17), en donde se evidencia:

- La estimulación máxima determinada para cada anticuerpo biespecífico entre 8 concentraciones de anticuerpos probadas, así como también la concentración a la que se observó la estimulación máxima, en donde **se demuestra que para todos los anticuerpos biespecíficos probados, se encontró que la estimulación máxima era mayor que la medida para ACE910, que se probó en un intervalo de concentración nM específica.**
- La actividad de anticuerpos biespecíficos anti-FIX(a)/FX(a) en una prueba de generación de trombina (TGT) en plasma mimético rico en plaquetas y pobre en plaquetas con hemofilia A humano, **mostrando una actividad procoagulante mejorada.**

Así las cosas, las limitaciones hechas a las reivindicaciones de la presente solicitud, de ninguna manera pueden ser obvias por una persona medianamente versada en la materia. Es más, para que una invención sea ‘no obvia’ y por tanto que tenga un nivel inventivo, la materia tiene que demostrar una ventaja inesperada no derivable del estado del arte, tal y como es el caso de los anticuerpos de la presente invención.

Por lo tanto, es oportuno señalar que cualquier tipo de efecto técnico que presente la invención **debe ser reconocido, evaluado y, si dicho efecto no es evidente a la luz del arte previo, debe ser aceptado para reconocer el nivel inventivo de la invención.**

iii) Ahora bien, con referencia al documento **D2**, esta divulgación afirma en sus páginas 40449 y 40450 lo siguiente:

“Nosotros identificamos un anticuerpo monoclonal murino, 224AE3, que se une específicamente a FIXa humano y que mejora la actividad catalítica del complejo de fosfolípidos FVIIIa-FIXa-Ca²⁺” y

*“Se desconoce el mecanismo molecular de acción de este anticuerpo, pero nuestros datos sugieren que este anticuerpo estabiliza una conformación de la proteasa FIXa, que tiene una **mayor afinidad por su cofactor FVIIIa**”.*

Por lo que se entiende que, el anticuerpo monoclonal murino 224AE3 permite una unión mejorada de FVIIIa, es decir, una unión mejorada del factor de coagulación nativo que falta (al menos en forma funcional) en pacientes con hemofilia A.

Así las cosas, me permito resaltar que los anticuerpos biespecíficos actualmente reivindicados por esta solicitud tienen **como objetivo reemplazar completamente el FVIIIa mediante una imitación a su función, en lugar de mejorar o potenciar (redacción usada en D2) la función del FVIII o FVIII existente administrada como parte de la terapia de reemplazo tradicional.**

Además, de la discusión de **D2** se establece que (página 40450):

"Esto indica que el efecto del anticuerpo sobre la k_{cat} (número de recambio del complejo enzimático) requiere una doble saturación del anticuerpo (2 moles de FIXa por mol de anticuerpo) y, por lo tanto, el entrecruzamiento de dos complejos activadores de FX".

De esta manera, los anticuerpos biespecíficos, tal y como los reivindicados por esta solicitud son monovalentes con referencia a FIXa, es decir, **no entrecruzan dos complejos activadores de FX.** Considerando la anterior declaración por parte de D2, **de ninguna manera este documento sería un indicador para que una persona normalmente versada en la materia tratara de reproducir los mismos anticuerpos biespecíficos de esta solicitud.**

Finalmente, me permito manifestar que, si bien **D2** afirma que el anticuerpo monoclonal murino 224AE3 se une al dominio de proteasa, y esto **NO apunta a los residuos de aminoácidos R338 y K341**, tal y como se especifica en la reivindicación 1 modificada, dado que el dominio de proteasa comprende hasta 235 residuos.

Por consiguiente, el documento **D2** no es una referencia adecuada para usar en combinación con las enseñanzas de **D1** y así llegar a la materia reclamada por esta solicitud, e incluso si una persona medianamente versada en la materia se sintiera con motivación de combinar estos dos documentos, es evidente que dicha persona tendría que recurrir a experimentación adicional para poder reproducir la misma materia de la presente invención y más aún con las mismas características esenciales de los anticuerpos biespecíficos de esta solicitud. Por lo tanto, se reafirma que el Capítulo Reivindicatorio cumple con el requerimiento de Nivel Inventivo.

iv) Así, gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por el Despacho, y teniendo en cuenta que cualquier efecto técnico que no sea obvio a la luz del arte previo es completamente válido en materia de patentes, es oportuno recalcar nuevamente que los anticuerpos biespecíficos de la presente solicitud resulta tener efectos sorprendentes e inesperados a la luz del arte previo más cercano.

En el presente caso, existe un efecto técnico, el cual es completamente atribuible a las diferencias encontradas entre la presente invención y el estado de la técnica más cercano y que el mismo Examinador reconoce. Así las cosas, no sólo existe un efecto técnico que soluciona un problema técnico, sino que dicho efecto además resulta ser sorprendente e inesperado.

En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o 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 los incluyan, como si se tratara **de armar un rompecabezas con partes separadas**.

Consecuentemente, el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “*posible de alcanzar*”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, 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 el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Figura 4 debidamente rotulada
- Tasa oficial

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