

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. 13037 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 22 de agosto de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del segundo examen de fondo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente las objeciones de nivel inventivo de la presente solicitud, sino que además se establece de manera irrefutable la patentabilidad de la solicitud en estudio:

1. Reivindicaciones

i) En primer lugar, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 2, 6, 14-20, 23-29, 31, 34-57, 60-73, 81-83 y 95-109 fueron eliminadas.
- El término “o menos”, fue eliminado de la reivindicación 1; los demás términos “al menos”, “o menor”, “de más de”, “al menos 2 veces”, “de más de” y “de menos de” fueron eliminados junto con las reivindicaciones que los contenían, como se expresó en el ítem anterior.
- La reivindicación 1 ahora es más clara, ya que se incluyó un rango específico para el índice de polidispersión (PDI) (antigua reivindicación 2) así como las secuencias específicas que caracterizan al conjugado de anticuerpo (antigua reivindicación 20).
- En la reivindicación 22 se incluyó la opción **Fab-c** para la definición del fragmento de anticuerpo.
- La numeración de las reivindicaciones, así como sus dependencias se ajustaron al cambio inicialmente expuesto.

Considero importante mencionar que las anteriores modificaciones cuentan con amplio sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

ii) Respecto a la afirmación del Señor Examinador: “Las Reivindicaciones 1, 6, 15, 16, 63, 68, 71, no son claras, porque contienen los siguientes términos “o menos”, “al menos”, “o menor”, “de más de”, “al menos 2 veces”, “de más de” y “de menos de””, me permito resaltar el hecho de que dichos términos fueron retirados de la Reivindicación 1, y las demás reivindicaciones fueron eliminadas. Por lo anterior, solicito amablemente que dicha objeción sea retirada.

iii) Adicionalmente, el Señor Examinador dice que las reivindicaciones 14 y 18 no son claras y además dan lugar a un sinnúmero de posibilidades de acuerdo con la definición de la reivindicación 1, por lo que recomienda caracterizar el conjugado de anticuerpo mediante características estructurales y funcionales claras y no a partir de oraciones ambiguas. En respuesta a esta objeción me permito resaltar que las mismas fueron eliminadas por lo que solicito amablemente que la objeción sea retirada.

iv) En el mismo sentido, el Señor Examinador indica que Las reivindicaciones 21, 22, 24, 26, 27, 29, 31, 32, 39, 40, 42 a 47 no son claras, porque no definen el anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales. En respuesta, llamo nuevamente la atención a las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio donde las reivindicaciones 21 y 32 ahora las reivindicaciones 12 y 15 definen de manera clara las secuencias a las cuales corresponde el conjugado de anticuerpo y las demás reivindicaciones objetadas fueron eliminadas, por lo que la objeción se encuentra resuelta y solicito amablemente sea retirada.

v) Seguidamente, el Señor Examinador informa que Las reivindicaciones 28 y 37 no son claras porque reclaman un sinnúmero de posibilidades. A este respecto me permito resaltar que tales reivindicaciones fueron eliminadas y por lo tanto solicito que la objeción sea retirada. Del mismo modo, el Señor Examinador afirma que las reivindicaciones 81 a 83 así como 95 a 109, carecen de claridad y sustento en la descripción, para lo cual me permito informar que estas fueron retiradas y por lo que igualmente solicito que la objeción sea retirada.

Así las cosas, es importante mencionar que las 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. Asimismo, luego de todas las modificaciones mencionadas anteriormente, el Capítulo Reivindicatorio adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la misma Decisión, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

2. Descripción

Respecto al Capítulo Descriptivo de la presente invención, el Señor Examinador sostiene que no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente, pueda ejecutarla (o reproducirla); Indica que no hay evidencia técnica de que "cualquier" anticuerpo abarcado por el alcance actualmente reivindicado pueda utilizarse para tratar trastornos oculares. Tampoco hay evidencia de un anticuerpo biespecífico que se una a una segunda molécula

biológica (reivindicaciones 81-83) ni de una composición que comprenda un segundo agente (reivindicaciones 95 a 109).

En respuesta a las anteriores objeciones me permito llamar la atención del Señor Examinador sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio y descritas en el punto anterior, donde se realizó una significativa limitación de la materia reclamada y, por lo tanto, cuenta con amplio sustento en la descripción. Particularmente, se describen completamente las seis secuencias HVR, que conforman el conjugado de anticuerpo reivindicado por ejemplo en la Reivindicación 1, las cuales se encuentran abarcadas en el clon de anticuerpo G6.31AARR el cual se utilizó en cada uno de los ejemplos de la invención y como bien lo reconoce el Señor Examinador, se encuentra ampliamente descrito en el Capítulo Descriptivo como el anticuerpo anti-VEGF G6.31AARR que comprende las regiones variables VH de SEQ ID NOs: 11 y VL de SEQ ID NO: 12, VH de SEQ ID NOs: 48 y VL de SEQ ID NO: 50 y VH de SEQ ID NOs: 49 y VL de SEQ ID NO: 50, así como la caracterización de los conjugados que contienen polímeros de diferente peso molecular, conjugados optimizados que contienen modificaciones en residuos de cisteína y la estabilidad física para el conjugado HA-G6.31.AARR. Por lo anterior, el conjugado de anticuerpo aquí reclamado, así como el segundo agente que contiene la composición se encuentran adecuadamente soportado por el Capítulo Descriptivo y con base en esto considero superada la objeción a este respecto.

3. Nivel inventivo

El Señor Examinador indica que el nivel inventivo de la Reivindicación **1** se ve afectado por el documento WO2011/066417 (**D1**) como arte previo más cercano ya que divulga anticuerpos monoclonales dirigidos hacia VEGF conjugados a ácido para el tratamiento de una enfermedad causada por la neovascularización y asimismo, sostiene que la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en las secuencias de aminoácidos que caracterizan las seis regiones hipervariables CDRs de la VH y la VL del anticuerpo conjugado de la invención y por lo anterior, el problema técnico a resolver de la presente invención sería ¿Cómo modificar el conjugado de unión a VEGF conocido en el documento D1 con el fin de obtener un conjugado alternativo?. Además, argumenta que, no obstante, el documento US8703130 (**D2**) divulga el anticuerpo anti-VEGF denominado HuMab G6 que comprenden un dominio VH de SEQ ID NO: 23 y un dominio VL de SEQ ID NO: 24, los cuales presentan un porcentaje de identidad cercano al 98 % respecto a las SEQ ID NOs: 11 y 12 de la solicitud. Sostiene que, en consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las regiones hipervariables HVR del documento D2 en el conjugado de unión a VEGF del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación **1**. Por lo cual se considera obvia. Finalmente, indica que las reivindicaciones dependientes 2 a 109 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de unión a VEGF de la Reivindicación **1**, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Con respecto al anterior señalamiento, de manera atenta me permito manifestar que contrario a lo expuesto por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en

el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto a este memorial, goza de nivel inventivo y difiere en diversos aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 13037. Quiero llamar la atención del Examinador en la nueva Reivindicación 1 que contiene todas las características esenciales de la materia reclamada:

*“Un conjugado de anticuerpo que comprende (i) un anticuerpo y (ii) un polímero de ácido hialurónico (HA) unido covalentemente al anticuerpo, en donde el polímero de HA tiene un índice de polidispersión (**PDI**) entre 1 y 1.1, en donde el anticuerpo se une específicamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y en donde el anticuerpo comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVRs):*

- a) una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de DYWIH (SEQ ID NO: 1);*
- b) una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de GITPAGGYTRYADSVKG (SEQ ID NO: 7);*
- c) una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de FVFFLPYAMDY (SEQ ID NO: 3);*
- d) una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 8);*
- e) una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SASFLYS (SEQ ID NO: 9), y*
- f) una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGYGAPFT (SEQ ID NO: 10).*

De acuerdo con lo anterior, la Reivindicación 1 contiene las secuencias específicas del conjugado de anticuerpo que difieren substancialmente de lo divulgado en D1.

Por lo tanto, me permito resaltar que además que **D1** no menciona las seis HVRs específicas del anticuerpo ni tampoco enseña el rango del PDI del polímero de ácido hialurónico (HA) reclamados en la Reivindicación 1, 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 entre 1 y 1.1, 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, también reconocido por el Señor Examinador como diferencial sobre el arte previo, 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. En contraste, 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 y que no se basa en el simple hecho de modificar el conjugado de unión a VEGF enseñado por D1 para obtener un conjugado alternativo como se afirmó en el oficio técnico No. 13037.

Ahora bien, el ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo describe particularmente que los 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 después de cuatro semanas como se evidencia en la figura 14 del mismo documento.

Por lo tanto, a partir de D1 no podría conocerse esta mejorada estabilidad ni esperar que mediante las enseñanzas divulgadas se buscara un polímero monodisperso con específicos valores de PDI que pudiera mejorar significativamente dicha característica. 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 con determinado rango de PDI 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 no necesariamente llegaría a obtener las características aquí reclamadas a partir de lo enseñado por el arte previo.

En esta línea argumental, me permito manifestar que **D2** no podría tampoco adicionar características ausentes en D1 para permitir obtener la materia aquí reclamada. Dicho documento 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 entre 1 y 1,1 y que por tanto pueda reconocer la estabilidad mejorada de la composición reclamada en la presente invención. No enseña tampoco las características esenciales del anticuerpo de la Reivindicación 1 y por lo tanto no habría manera de que una persona medianamente versada en la materia pudiera llegar a obtenerlas basándose en lo divulgado por D1 y D2 e hipotéticamente, si se viera motivada por las enseñanzas de D1 y D2 para modificar el conjugado de anticuerpos, no habría nada que le indicara las secuencias específicas aquí reclamadas ni tampoco cambiar las características fisicoquímicas del polímero utilizado esperando mejorar significativamente la estabilidad de la composición a pesar de que dichos documentos pertenecen al mismo campo técnico de la presente invención.

De hecho, el Señor Examinador nuevamente basa el análisis de nivel inventivo de esta solicitud en un estándar **“posible de alcanzar”**, lo cual no es lógico ni permitido ya que esto haría que cualquier invención fuera no patentable y equivaldría a desdibujar el objetivo

principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras a las invenciones.

Así las cosas, es necesario resaltar que la tecnología y las invenciones eventualmente avanzan y dichos avances se plasman en las mejoras específicas a lo que se ya conoce.

En consecuencia, 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 tal y como se ha demostrado a lo largo de este memorial de respuesta. 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 y que el mismo Examinador reconoce.

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
- Pago de la tasa

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