

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0017414

Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES ANTIANGIOPOYETINA 2 (ANGPT2) PARA EL TRATAMIENTO DE VARIAS ENFERMEDADES O TRASTORNOS CARACTERIZADOS POR CÉLULAS QUE EXPRESAN ANGPT2”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2021/000253

RESPUESTA AL OFICIO No. 12294, NOTIFICADO 16 DE JULIO DE 2024
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES ANTIANGIOPOYETINA 2 (ANGPT2) PARA EL TRATAMIENTO DE VARIAS ENFERMEDADES O TRASTORNOS CARACTERIZADOS POR CÉLULAS QUE EXPRESAN ANGPT2”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

2. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2010/069532 (D1) y US8486404 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga anticuerpos neutralizantes antiangiopoyetina 2 (ANGPT2) como Ang2i-LC06 y Ang2k-LC08 para la prevención de tumores/metástasis o en el tratamiento de enfermedades vasculares tales como retinopatías.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en las secuencias de CDRs reclamadas. Sin embargo, el Despacho considera que no hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias de CDRs reclamadas proporcione anticuerpos con algún efecto técnico diferente al que ya proporciona D1, puesto que, anticuerpos neutralizantes que bloquean la antiangiopoyetina 2 (ANGPT2) como Ang2i-LC06 y Ang2k-LC08, y que tienen afinidad en pM ya habían sido previstos en dicho documento (Ej.3). Adicionalmente, no se evidencian efectos técnicos para todos los anticuerpos reclamados por el solicitante como los denominados ANGPT2-opt-1, ANGPT2-opt-2, ANGPT2-opt-13, ANGPT2-opt-19 y ANGPT2-opt-31.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 con el fin de proporcionar otro anticuerpo alternativo?”

Sin embargo, el incluir diferentes secuencias de CDRs para el tratamiento de varias enfermedades o trastornos caracterizados por células que expresan ANGPT2, ya está divulgado en D2 que se refiere a anticuerpos neutralizantes antiangiopoyetina 2 (ANGPT2), con diferentes secuencias de CDRs, por ejemplo, el CDR de la región variable de la cadena ligera con SEQ ID NO: 13 tiene 100% de cobertura y 94,1% de identidad. Adicionalmente, D2 también divulga métodos para producir los anticuerpos y seleccionar aquellos anticuerpos con CDRs neutralizantes de antiangiopoyetina 2 (ANGPT2), asimismo, se aclara que las técnicas para la producción de anticuerpos son del conocimiento de la persona normalmente versada en la materia.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir distintas secuencias de CDRs del D2 en los anticuerpos de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho señala que D1 menciona composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos.

b- i) En primer lugar, me permito recordar que la presente solicitud hace referencia a un anticuerpo anti-ANGPT2 o un fragmento de fijación al antígeno definido por sus características técnicas esenciales dadas por la estructura de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de las regiones variables de cadena pesada y ligera, tal como lo estipula el Manual Andino de Patentes (MAP).¹

Particularmente, la Reivindicación 1 reclama un anticuerpo anti-ANGPT2 o un fragmento de fijación al antígeno que comprende:

una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (H-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (H-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 (H-CDR3), y

una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 (L-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 (L-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 (L-CDR3),

o

una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 (H-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (H-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 (H-CDR3); y

una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 (L-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 (L-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 (L-CDR3),

o

una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (H-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (H-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (H-CDR3); y

una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 (L-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (L-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 (L-CDR3),

o

una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (H-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (H-CDR2);

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2022. Sección 7.5.9

y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (H-CDR3); y

una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (L-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (L-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 (L-CDR3),

o

una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (H-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (H-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 (H-CDR3); y

una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20 (L-CDR1); la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 (L-CDR2); y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 (L-CDR3).

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de la Reivindicación 1 de acuerdo con la Guía de la SIC². La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

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

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”³ (subrayado fuera del texto).*

A la luz de lo anterior, respetuosamente me permito señalar que el documento D1 no debería ser considerado como el documento más cercano a la presente invención, dado que, como se demostrará en el presente escrito, D1 no resuelve el mismo problema técnico que la invención y además no presenta modificaciones leves sino por el contrario, una estructura

² Superintendencia de Industria y Comercio, op. cit., sección 2.13.5, páginas 131-134

³ Ibídem.

completamente diferente a la de la materia aquí reclamada y por consiguiente, una función o propósito igualmente diferente.

No obstante, el Despacho identifica incorrectamente a D1 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 1, así que únicamente en gracia de discusión y con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho en su análisis y demostrar que no corresponde a un documento cercano, se hará el análisis de las características de D1 en comparación con la presente invención. Particularmente, D1 también divulga anticuerpos anti-ANG-2 y modalidades relacionadas de los mismos.

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

Tal y como señala el Despacho en su análisis, las secuencias de las CDRs que caracterizan las regiones de cadena pesada y liviana que definen dichos anticuerpos son **estructuralmente diferentes** de las reclamadas en la presente solicitud. Por lo tanto, ni siquiera está claro por qué el Despacho emplea a D1 como el documento más cercano, ya que simplemente enseña otros posibles anticuerpos que tienen el mismo objetivo.

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

Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre los anticuerpos de la presente invención y D1 no proporcionan efecto técnico alguno, pues D1 también hace referencia a anticuerpos anti-ANG-2. Sin embargo, y contrario a lo señalado por el Despacho, el aspecto inesperado es que un anticuerpo con un **estructura completamente distinta** presenta actividad como anticuerpos anti-ANG-2.

Incluso, el Capítulo Descriptivo demuestra que los anticuerpos reclamados presentan un efecto sorprendente. Particularmente, el Ejemplo 6 y las Figuras 1A y 1B, a modo de ejemplo, demuestran que el anticuerpo anti-ANGPT2 ejemplar ANGPT2-opt-13 es sorprendentemente menos citotóxico que cada uno de los anticuerpos LC06 (véase D1), el análogo de nesvacumab (REGN910), así como el análogo de MEDI3617. En consecuencia, los anticuerpos reclamados muestran una **citotoxicidad sorprendentemente reducida**, lo que es de hecho un efecto técnico inesperado.

Dado lo anterior, me permito señalar que nada en D1 podría guiar con alguna expectativa razonable de éxito de obtener la actividad biológica asociada a los anticuerpo reclamados, ni

mucho menos que las secuencias radicalmente diferentes permitan obtener anticuerpos anti-ANGPT2. Es más, como una persona medianamente versada en la materia sabría, no es posible predecir las implicaciones que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes secuencias de aminoácidos, incluso pequeñas diferencias, sobre la afinidad del antígeno, y considerando que las secuencias entre los anticuerpos reclamados y los de D1 son radicalmente diferentes estas diferencias se hacen aún más relevantes.

De hecho, en el campo de la farmacia química, se sabe que existe un alto grado de imprevisibilidad, es decir, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, desde un cambio en la configuración tridimensional del anticuerpo hasta las interacciones moleculares de la diana biológica el anticuerpo específico. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación **directa y puntual** de desarrollar los anticuerpos actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D1, haciendo que los mismos **no** resulten obvios.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, me permito señalar que la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴.

En vista de lo anterior, en ausencia de un documento cercano, difiero respetuosamente del problema planteado por el Despacho y considero válido reformular el problema técnico de la siguiente manera: “¿Cómo proporcionar anticuerpos anti-ANG-2 con una citotoxicidad reducida?

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto resalto nuevamente la Guía de la SIC que establece: “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría

⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), sección 2.13.5, páginas 131-134

indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, en vista de que D1 no puede ser considerado el documento más cercano, se hará también la comparación de las características de la invención frente al segundo documento empleado por el Despacho para intentar *completar* las enseñanzas de D1, que en este caso corresponde a D2, el cual, de manera similar, divulga un anticuerpo que se une específicamente a la angiopoyetina-2, y fragmentos de unión a antígeno de la misma. En particular, D2 hace referencia a una célula de hibridoma que tiene el Número de Acceso KCLRF-BP-00221 o el Número de Acceso KCLRF-BP-00222, que tiene solo una secuencia supuestamente relacionada con una de las secuencias reivindicadas.

Por lo tanto, aunque D1 y D2 hagan referencia a anticuerpos anti-ANG-2, todas las secuencias que se enseñan en ellas (excepto una) son estructuralmente diferentes y no están relacionadas con las que se describen en la presente solicitud. Por lo tanto, dichas divulgaciones **no pueden** considerarse una enseñanza directa que motive a la persona medianamente versada en la materia a introducir todas las modificaciones necesarias que inevitablemente darían como resultado los anticuerpos reclamados y sus seis CDRs.

En particular, me permito nuevamente enfatizar que no era posible predecir razonablemente que moléculas estructuralmente diferentes, como las reclamadas en la presente solicitud, pudieran proporcionar la actividad biológica demostrada en el Capítulo Descriptivo porque los efectos biológicos derivados de los cambios estructurales no son predecibles. Contrario a lo señalado por el Despacho, es realmente sorprendente lograr un efecto técnico como los anticuerpos anti-ANG-2 con una estructura completamente diferente, ya que los anticuerpos del arte previo tienen secuencias de aminoácidos completamente diferentes. Como cualquier persona medianamente versada en la materia lo sabe, las secuencias CDRs son las encargadas de la unión real del anticuerpo al antígeno, es decir, la actividad de unión de cada anticuerpo, por lo que, modificando completamente las secuencias de los anticuerpos del arte previo en infinitas posibilidades, como sugiere el Despacho, **podría resultar en millones de otros anticuerpos, sin tener ni idea de su actividad**.

ii) Por tanto, e incluso si hipotéticamente hablando, la persona medianamente versada en la materia llegara a las secuencias particulares y específicas de los anticuerpos reclamados a partir de las enseñanzas de D1 y D2, que no es el caso, dicha persona habría tenido que realizar un sinnúmero de ensayos para comprobar la actividad de los mismos, su seguridad y eficacia. E incluso, en dichos ensayos, dicha persona podría tener un anticuerpo con una función completamente diferente que se une a una diana biológica completamente diferente. Pero, esas conjeturas solo podrían hacerse tras la realización de un sinnúmero de ensayos. Con lo cual, me permito señalar que la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁵ (énfasis fuera del texto).

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia basándose en las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2, no podría haber llegado de forma obvia y sin ambigüedades a los anticuerpos reclamados, y mucho menos esperaría con alguna expectativa razonable los efectos biológicos que los mismos presentan y que se explican en detalle en el Capítulo Descriptivo. De hecho, si dicha persona que pretendiera producir anticuerpos anti-ANG-2 utilizaría, en el mejor de los casos, a D1 o D2 como punto de partida, **pero no tendría ni idea de qué modificaciones particulares se requieren o se necesitan**, y mucho menos si la actividad de unión resultante es viable para la diana biológica esperada.

iii) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes anticuerpos alternativos, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la

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

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

aplicación de técnicas conocidas, o incluyendo fracciones de secuencias conocidas. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de los anticuerpos anti-ANG-2 son conocidos o no, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia **podría** haber desarrollado el anticuerpo aquí reclamado, sino en si dicha persona lo **habría hecho** guiada por las enseñanzas del arte previo. En el presente caso, el mero hecho de que la persona medianamente versada en la materia conozca los anticuerpos anti-ANG-2, por ejemplo, por las enseñanzas de D1 y D2, no lo orienta de manera obvia y sin ambigüedades a desarrollar específicamente los anticuerpos reclamados con las secuencias particulares de sus CDRs.

iv) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el anticuerpo aquí reclamado. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

3. Adicionalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en China (CN 202080047312.1), Estados Unidos (US 11,396,539 - US 17/842,904), y Europa (EA 202290101).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

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

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Recibo de pago por examen adicional.