



No. 13-154248- -00007-0000

Fecha: 2015-08-20 16:13:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

As. 124.775

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **13-154.248**– solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título: **ANTICUERPOS PARA EL RECEPTOR DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA DE BAJA AFINIDAD Y SUS USOS.**

RECURSO DE REPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 33322 del 30 de Junio de 2015, interpongo contra ella en debido término, **RECURSO DE REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS

1. La resolución No. 33322 arriba citada niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia, considerando que el capítulo reivindicatorio carece de novedad. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones.
 - i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, que anticipan el objeto de esta solicitud.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Journal of pharmacology and experimental therapeutics, Vol. 333, no 3, 1 Junio 2010, Páginas 964- 969.	<i>“Drug Targeting of Erythropoieyin Across the primate Blood-Brain wuith an IgG Molecular trojan Horse”</i>	01/Junio/2010

Considera el examinador que la presente invención no cumple con los requisitos de novedad en vista del documento D1.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “ANTICUERPOS PARA EL RECEPTOR DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA DE BAJA AFINIDAD Y SUS USOS”.

FUNDAMENTOS

Nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a todas y cada una de las objeciones de la Resolución No. 33322 toda vez que en dicho análisis no se demostró de manera concluyente que la invención carecía de novedad. A continuación, me permito desvirtuar todas y cada una de las afirmaciones de su Despacho en contra de la novedad de la invención y expuestas en la Resolución No. 33322.

En primera instancia, ponemos a consideración del señor Examinador un nuevo pliego reivindicatorio que consta de once (11) reivindicaciones, las cuales se mantienen completamente sustentadas en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden de ninguna manera el alcance de la invención reclamada anteriormente.

Con respecto a dicho nuevo pliego reivindicatorio, es de notar que una de las principales modificaciones realizadas al mismo corresponde a la eliminación de las antiguas reivindicaciones 1 a 21, rechazadas por hacer referencia a supuestos métodos de tratamiento terapéutico. Dada la eliminación de tal materia, solicitamos sea reconocido que este nuevo pliego reivindicatorio ya no recae en ninguna excepción a la patentabilidad y que por tanto, la objeción manifestada en su contra carece ahora de total fundamento.

Así las cosas, concluimos que las nuevas once reivindicaciones se encuentran dirigidas única y exclusivamente a materia susceptible de ser patentada, razón por la que asumimos superadas las objeciones emitidas por su Despacho y solicitamos se dé lugar al respectivo examen de patentabilidad.

Por otro lado es preciso destacar que, a fin de lograr una clara distinción entre el estado de la técnica citado y a presente invención, la nueva reivindicación 1 (antigua reivindicación 22) reclama un **anticuerpo biespecífico** definido de la siguiente manera:

"Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer sitio de unión a antígeno y un segundo sitio de unión a antígeno, en donde el primer sitio de unión a antígeno se une con baja afinidad a un receptor de transferrina (TfR), y en donde el segundo sitio de unión a antígeno se une a un antígeno cerebral."

Adaptado del nuevo pliego reivindicatorio, reivindicación 1

A partir de esta nueva caracterización, solicitamos respetuosamente al señor Examinador tener en cuenta que la presente invención hace alusión a un **anticuerpo biespecífico**, es decir, un anticuerpo capaz de unirse de manera simultánea a dos antígenos distintos, lo cual es posible gracias a que este cuenta con **dos sitios de unión a antígeno**.

En concordancia con tal modificación, vale la pena señalar que la totalidad del nuevo pliego reivindicatorio fue adecuado conforme al nuevo alcance de dicha reivindicación

1, enunciando específicamente dicho anticuerpo biespecífico y manteniendo por tanto total claridad y concisión.

Más allá de lo anteriormente señalado, es pertinente destacar que con respecto a dichos dos sitios de unión a antígeno, dicha reivindicación 1 especifica que:

- El primer sitio de unión a antígeno manifiesta una **baja afinidad de unión a un receptor de transferrina (TfR)**; y
- El segundo sitio de unión a antígeno se une a un **antígeno cerebral**.

Así pues, afirmamos que la invención ahora reclamada a lo largo de las nuevas reivindicaciones 1 a 11 constituye un anticuerpo plenamente caracterizado y distinguible del estado de la técnica, hecho que procedemos a demostrar con la intención de que la decisión tomada por su Despacho sea revocada en esta instancia.

Abordando entonces el análisis de la novedad y nivel inventivo de la presente invención, encontramos que el documento D1, citado como arte previo relevante para el caso, se encuentra orientado al análisis y estudio de un anticuerpo específico de membrana HIRMAb (receptor humano de insulina), el cual gracias a su unión a eritropoyetina (EPO) alcanza una unión de alta afinidad a tal blanco molecular.

Partiendo de esto, desconocemos los motivos que llevan al señor Examinador a atribuirle falta de novedad a la presente invención en vista de tal referencia dado que, como es evidente, no existe ningún tipo de relación entre un anticuerpo capaz de acoplarse a transferrina (TfR), es decir, un anticuerpo de acuerdo a la presente invención, y la de un anticuerpo HIRMAb como el estudiado en dicho documento D1.

Igualmente, dado que las aplicaciones terapéuticas y la utilidad relacionada con un anticuerpo HIRMAb difieren notoriamente de aquellas asociadas con un anticuerpo capaz de acoplarse a transferrina (TfR), solicitamos sea reconocido que las divulgaciones del citado documento D1 son absolutamente irrelevantes teniendo en cuenta el objeto y alcance de la materia aquí reivindicada.

Dicho esto, concluimos que la novedad de la invención aquí descrita no se ve perjudicada por las divulgaciones del documento D1 en mención puesto que éste falla completamente en anticipar o divulgar el anticuerpo biespecífico reclamado en la reivindicación 1 y en sus respectivas reivindicaciones dependientes; razón por la que consideramos que la patentabilidad de la misma se mantiene vigente en cumplimiento del Artículo 16 de la Decisión 486, el cual estipula que *“una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.”*

En este orden de ideas, consideramos pertinente reiterar que, tras llevar a cabo un análisis detallado del documento D1, encontramos que el mismo carece abiertamente de instrucciones o enseñanzas dirigidas al estudio o desarrollo de un **anticuerpo biespecífico** caracterizado por comprender:

- Un primer sitio de unión que se une con baja afinidad a un **receptor de transferrina (TfR)**; y
- Un segundo sitio de unión que se une a un antígeno cerebral.

Teniendo en cuenta entonces que el documento D1 no brinda ninguna noción respecto a la **afinidad del anticuerpo por el receptor**, la cual representa un parámetro decisivo de la presente invención que equivale, en consecuencia, a una característica técnica esencial válida y que permite diferenciar aún más la materia reivindicada del estado de la técnica, insistimos en que las enseñanzas de esta referencia no son de ninguna manera equivalentes o siquiera comparables al objeto aquí reivindicado y por tanto solicitamos sea reconsiderada la objeción que afecta la patentabilidad del mismo.

Debido a que la anterioridad citada por el señor Examinador falla completamente en anticipar todas y cada una de las características técnicas esenciales que dan origen a la presente invención, solicitamos respetuosamente sea retirada la objeción que cuestiona su novedad.

Habiendo demostrado de este modo la total novedad del anticuerpo aquí descrito, es necesario ahora abordar el análisis relativo al requisito de nivel inventivo, el cual

afirmamos tampoco se ve perjudicado por la materia divulgada en dicho estado de la técnica.

De hecho, consideramos que en lugar de motivar el posible desarrollo de la presente invención, las enseñanzas del documento D1 se alejan completamente de la misma por las razones que expondremos a continuación.

En primera instancia es preciso considerar que, como se mencionó anteriormente, el documento D1 aborda el análisis y estudio de **anticuerpos de membrana HIRMAb** que como tal, se alejan de la naturaleza y funcionalidad de la presente invención y por tanto, no desvirtúan de ninguna manera el nivel inventivo de esta última.

Más allá de esta diferencia, nos permitimos agregar que, independientemente al blanco terapéutico o receptor al cual se dirige, la referencia citada gira en torno a un anticuerpo que alcanza una unión de alta afinidad al receptor humano de insulina (HIR) gracias a que se encuentra acoplado a eritropoyetina (EPO). De esta manera, es evidente que dicho documento D1 promueve abiertamente el desarrollo de anticuerpos enfocados en alcanzar uniones de alta afinidad con sus respectivos ligandos en función de lograr un mayor y mejor efecto terapéutico.

Más específicamente, encontramos que el documento D1 enfatiza en el hecho de que la alta afinidad del anticuerpo HIRMAb por el receptor de insulina representa un factor determinante en la obtención de una unión apropiada entre ambos y en el desarrollo de la proteína de fusión resultante y necesaria para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Siendo así, consideramos que si una persona normalmente versada en la materia enfrentada al problema técnico que resuelve la presente invención tomara como punto de partida las divulgaciones del citado documento D1, este se orientaría sin duda alguna al desarrollo de **anticuerpos de alta afinidad**, alejándose de este modo del objeto de la presente invención.

En conexión con lo anterior, nos permitimos señalar que el anticuerpo de la presente invención cuenta con una caracterización específica y puntual que establece la

presencia de un primer sitio de unión que se une con **baja afinidad** a un receptor de transferrina (TfR), la cual representa una característica técnica esencial en la medida que define la **unión transitoria del anticuerpo al receptor**, gracias a la cual se prevé la disociación del complejo anticuerpo-receptor una vez atravesada la barrera hematoencefálica y dando lugar consecuentemente a la liberación del compuesto de interés acoplado al anticuerpo.

De acuerdo con esto, el concepto técnico inventivo detrás de la presente invención puede entenderse como el desarrollo de un anticuerpo que manifieste una **baja afinidad de unión por su receptor** como atributo deseable y conveniente dado dicho mecanismo de entrega y acción.

Puesto que el documento D1 no anticipa ni sugiere de ninguna manera dicha estrategia, y por el contrario, favorece y motiva el desarrollo de anticuerpos que exhiban **alta afinidad** por su receptor; concluimos que las enseñanzas de dicho arte previo no desvirtúan en ningún momento el nivel inventivo de la presente invención.

Partiendo de que la anterioridad en estudio, en lugar de instruir o motivar los aspectos característicos de la presente invención, pone a disposición de la materia información inespecífica y alejada de la misma, concluimos que no hay lugar a atribuirle obviedad a ninguna de las reivindicaciones del actual pliego reivindicatorio en vista de tales enseñanzas.

Así pues, es preciso destacar que además de cumplir cabalmente con los requisitos de patentabilidad, la presente invención implica claros **beneficios y ventajas** que son evidentes dado el contexto técnico en que se desarrolla, situación que procedemos a exponer.

Como primera medida, llamamos la atención sobre el reto farmacéutico que implica el transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica, ya que como bien reconocerá el versado en la materia, esta membrana parenquimatosa representa un obstáculo difícil de sortear cuando se trata de dirigir un fármaco hacia el interior del tejido cerebral.

Concretamente, la barrera hematoencefálica constituye una membrana de protección que permite únicamente el paso de moléculas pequeñas –como gases, azúcar, etanol y similares– al interior de la corteza cerebral, impidiendo de este modo la acumulación de desechos o la infección de la misma por parte de agentes nocivos.

En este contexto, el desarrollo de la presente invención constituye un claro adelanto en la materia porque proporciona un anticuerpo que se une transitoriamente al receptor de transferrina (TfR) presente en la barrera hematoencefálica, logrando así llevar una molécula hacia el interior de la corteza cerebral a través de dicha barrera hematoencefálica.

Adicionalmente, vale la pena destacar que el objeto de la presente solicitud ha demostrado **efectos técnicos inesperados** al permitir un incremento en la absorción del fármaco acoplado al anticuerpo en el cerebro gracias a que como bien se mencionó antes, tales anticuerpos gozan de una baja afinidad por el receptor de transferrina, hecho que solicitamos sea tenido en cuenta en complemento de la argumentación precedente como un indicio adicional de nivel inventivo.

Como muestra de lo anterior, nos permitimos reproducir a continuación la Tabla 2 del capítulo descriptivo, la cual ilustra una serie de anticuerpos de afinidad variable por el receptor de transferrina (TfR), los cuales fueron debidamente ensayados en el desarrollo de la presente invención:

Tabla 2: mediciones IC50 para anticuerpos anti-TfR

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Anticuerpo	IC50 (nM)	Desviación estándar
Anti-TfR ^A	1.7	0.1
Anti-TfR ^B	6.9	0.4
Anti-TfR ^C	65	12
Anti-TfR ^D	111	16
Anti-TfR ^E	>5 x 10 ⁴	-

De la información consignada en la anterior Tabla destacamos que el anticuerpo anti-TfR^A fue aquel que presentó la mayor afinidad por el receptor de transferrina, y en consecuencia, la **menor IC₅₀** comparado con los demás anticuerpos ensayados. Este aspecto resulta de vital importancia debido a que allí radica la sorpresa derivada de los siguientes hallazgos experimentales.

El primer ensayo llevado a cabo consistió en la inyección por vía intravenosa de una dosis traza aproximadamente 50 µg/kg) de dichas variantes [¹²⁵I]anti-TfR^{A,B,C,D,E} (variantes luego de 5 min, 1, 4, 6 y 24 horas (n=3), el cual permite llevar a cabo la cuantificación de la captación cerebral promedio, es decir, la cuantificación del fármaco acoplado al interior de la corteza cerebral.

Los resultados de este ensayo se exponen en la siguiente Figura 2B, la cual presenta datos de un experimento individual en el cual el total de las cinco variantes anti-TfR fueron evaluadas por separado:

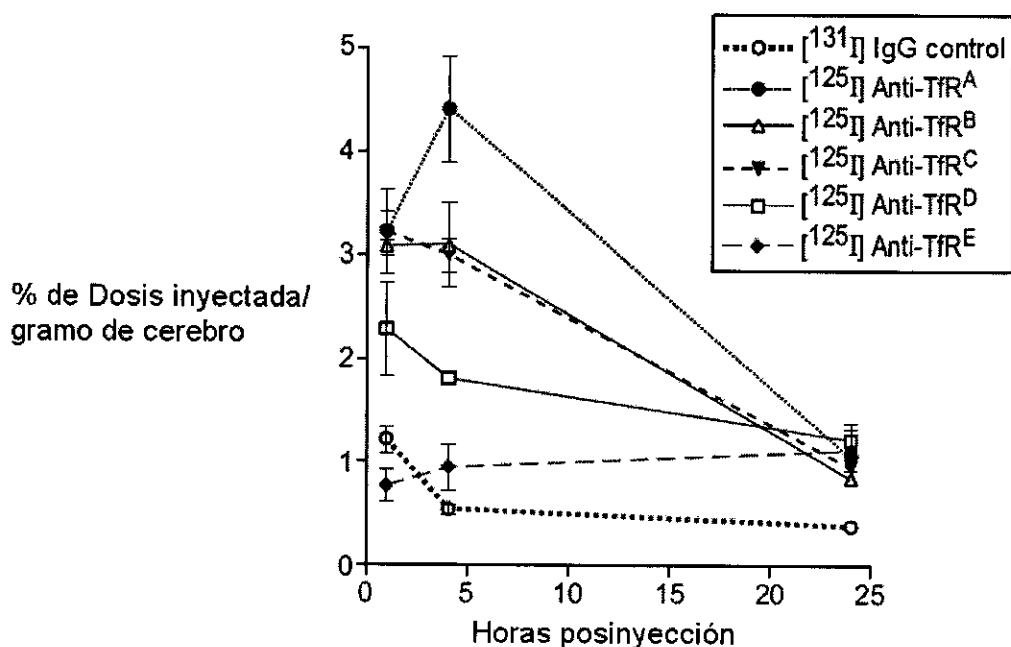


FIG. 2B

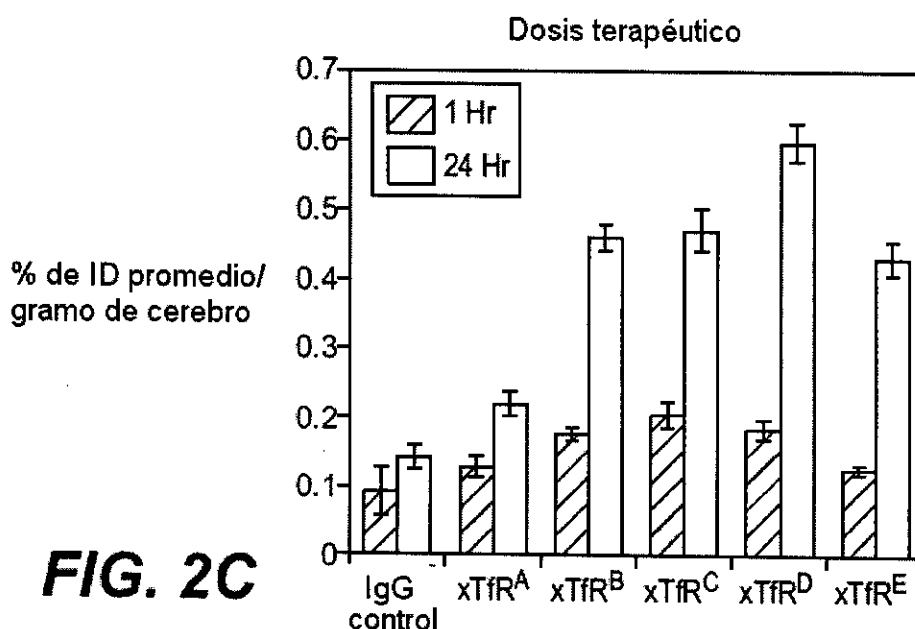
Adaptada del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Tal y como evidencia la anterior Figura, los niveles de dosis traza a nivel de la corteza cerebral relacionados con los anticuerpos anti-TfR de menor afinidad fueron

inferiores en comparación con los niveles logrados por las variantes que demostraron mayor afinidad de unión, como es el caso del anticuerpo marcado [¹²⁵I]anti-TfR^A.

A partir de estos resultados, se esperaría que, teóricamente, el uso de anticuerpos de mayor afinidad resultara en una mejor entrega del fármaco a través de la barrera hematoencefálica, esperando entonces una acumulación deficiente del fármaco acoplado a aquellos anticuerpos de baja afinidad de unión.

Sin embargo, tras realizar un segundo ensayo empleando dosis terapéuticas en lugar de dosis traza, se encontró sorprendentemente que **las mismas variantes con baja afinidad de unión al receptor de transferrina demostraron una mayor absorción del fármaco a nivel cerebral pasadas 24 horas de la administración**, pese a que no se detectaran cambios apreciables tras pasar la primera hora de dicho ensayo. Los datos recopilados de este ensayo se exponen con mayor claridad en la siguiente Figura 2C:

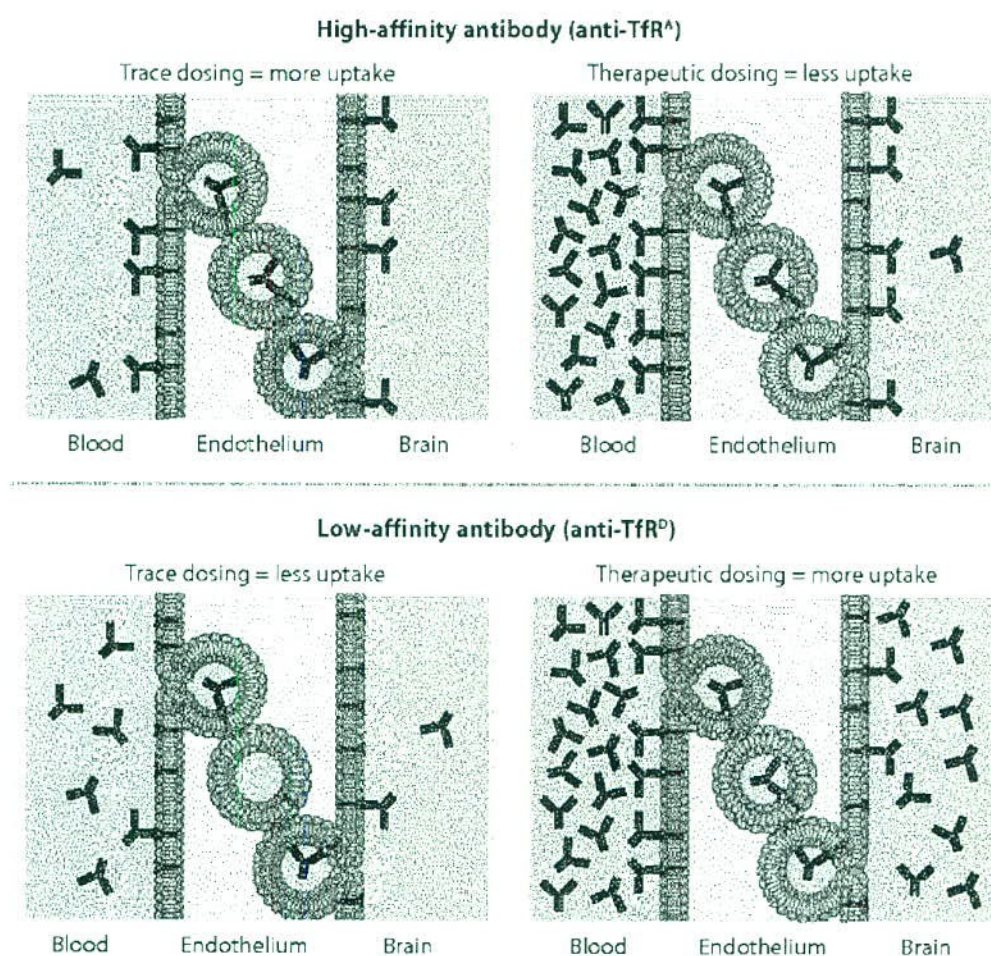


Adaptada del capítulo descriptivo de la presente solicitud

A partir de este comportamiento se propuso un modelo que sugiere que los anticuerpos con baja afinidad se unen a los receptores presentes en el lado luminal de la vasculatura de la barrera hematoencefálica, en donde exponen concentraciones no-saturadas que derivan en una baja absorción endotelial del fármaco.

Sin embargo, cuando se maneja una dosis superior, es decir una dosis terapéutica, los receptores luminales se saturarían independientemente de la afinidad de los anticuerpos por los mismos, resultando en una absorción endotelial similar.

Considerando tal condición, **los anticuerpos que manifiestan más baja afinidad pueden alcanzar una mayor acumulación a nivel cerebral** debido a que se maximiza la disociación de la diana molecular, facilitando la liberación al interior del tejido cerebral y reduciendo también la probabilidad de que haya eflujo fuera del cerebro, lo cual se puede apreciar de mejor manera en el siguiente esquema extraído del artículo de Yu *et al.* (Sci Transl Med 3, 84ra44 (2011) que anexamos al presente memorial:



Adaptado de Anexo 1 – Yu *et al.* (Sci Transl Med 3, 84ra44 (2011); Figura 3)

A la luz de este esquema, es posible apreciar que en el caso de los anticuerpos que gozan de baja afinidad, existe una distribución muy favorable de los mismos al interior

de la barrera hematoencefálica, es decir, a nivel del tejido cerebral, gracias a que las concentraciones se encuentran limitadas y confinadas en el lado parenquimal de la barrera hematoencefálica; siendo este un **fenómeno sorprendente e inesperado** que además, contrasta con las expectativas derivadas de la experimentación con dosis traza.

Adicionalmente, cabe resaltar que el citado Anexo 1 (Yu *et al.* Sci Transl Med 3, 84ra44 (2011)) corresponde a uno de los artículos científicos publicados posterior a la presente divulgación, profundizando en dicha estrategia que como tal, no tiene ningún precedente en el arte previo y en torno a la cual radica su importancia en el contexto técnico expuesto, ya que da a conocer un anticuerpo que ejerce un **sistema de entrega de fármacos** a través de la barrera hematoencefálica eficaz y mejorado que garantiza la liberación de una molécula activa en el sitio indicado.

Más allá de este hecho, solicitamos sea tenido en cuenta que el capítulo descriptivo de la presente solicitud reporta adecuadamente los **efectos sorprendentes e inesperados** que acompañan al objeto de la presente solicitud, según revela el siguiente fragmento:

“Sorprendentemente, la disminución de la afinidad por el BBB-R aumenta la captación del cerebro y la distribución, con un cambio robusto observado en la localización de la vasculatura a las neuronas y neurópilo asociado distribuido dentro del SNC. En segundo lugar, se propone la afinidad más baja del anticuerpo por la BBB-R para afectar la capacidad del anticuerpo para retornar al lado vascular de la BBB a través del BBB-R desde el lado del SNC de la membrana, porque la afinidad global del anticuerpo por el BBB-R es baja y la concentración local del anticuerpo en el lado del SNC de la BBB no es de saturación debido a la rápida dispersión del anticuerpo en el compartimento del SNC. En tercer lugar, in vivo, y como se observa para el sistema TfR, los anticuerpos de menor afinidad por el BBB-R no son limpiados del sistema tan eficientemente como aquellos de mayor afinidad por el BBB-R, permaneciendo así a mayores concentraciones de circulación que sus homólogos de alta afinidad. Esto es ventajoso debido a que los niveles de anticuerpo en circulación del anticuerpo de baja afinidad se mantienen en niveles terapéuticos durante un período de tiempo más largo que los del anticuerpo de alta afinidad, lo cual, por consiguiente, aumenta la captación de anticuerpo en el cerebro por un período más largo de tiempo. Además, este aumento tanto en plasma como en exposición del cerebro puede reducir la frecuencia de dosificación en la práctica clínica, lo cual tiene beneficios

potenciales no solamente para la conformidad y conveniencia del paciente sino también para disminuir cualquier efecto secundario potencial, o efectos fuera de objetivo, del anticuerpo y/o de un compuesto terapéutico acoplado al mismo."

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

De acuerdo con esto, solicitamos sea reconocido que la presente invención evidencia una serie de indicios adicionales de nivel inventivo que ratifican el cumplimiento de dicho requisito y que demuestran que la misma implica claros **beneficios y ventajas** en comparación con las divulgaciones del estado de la técnica.

Luego entonces, concluimos que uno de los aportes de la presente invención –quizás el más valioso– se traduce en que ***los anticuerpos con baja afinidad por el receptor de transferrina (TfR), cuando son administrados en dosis terapéutica, alcanzan concentraciones y una favorable acumulación parenquimal***, lo cual no habría podido ser previsto por el versado en la materia pues contrasta francamente con las expectativas derivadas de los conocimientos técnicos habituales y la experimentación previa, y más específicamente, con los preceptos descritos en el documento D1 citado por el señor Examinador.

Puesto que dicho documento D1 no brinda ninguna orientación al respecto, ni remotamente proporciona una solución como la provista por la presente invención para lograr el transporte de un fármaco acoplado a un anticuerpo a través de la barrera hematoencefálica, solicitamos sea reconocida la plena patentabilidad de la presente invención pese a las divulgaciones de dicha anterioridad. Asimismo, solicitamos sea reconocido que el estado de la técnica definido por el documento D1 no proporciona información relevante, instrucciones o motivación para que una persona normalmente versada en la materia se vea en capacidad de alcanzar el objeto de la presente solicitud de manera obvia o en todo caso, sin hacer uso de su propia habilidad inventiva, razón por la cual esta divulgación es completamente meritoria del privilegio de patente que aquí se solicita.

Dicho esto, concluimos que el desarrollo del anticuerpo aquí reivindicado no corresponde a una simple derivación del estado de la técnica sino que el mismo se ve rodeado de un auténtico proceso inventivo que (i) se opone a los conceptos y enseñanzas del documento D1 y (ii) simboliza una serie de aportes al campo técnico respectivo que, como tal, respaldan su entera patentabilidad.

PETICIÓN

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 33322 del 30 de Junio de 2015 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con los artículos 14 y 48 de la Decisión 486 de la comunidad Andina.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi oficina de Abogado, situada en la Calle 70ª No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director



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