

As. 110.323

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-048130- -00007-0000

Fecha: 2013-02-06 15:56:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **09 48130-** solicitud de patente de invención a favor
de **GENENTECH, INC.** Título **ANTICUERPOS PARA
LINFOTOXINA-ALFA.**

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 número 17243 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 2 de Octubre de 2012.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 14 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

En nuevo pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que el mismo se enfoca en revelar el anticuerpo anti-linfotoxina- α (LT α) hu2C8.vX. Así, la nueva reivindicación 1 establece,

1. Un anticuerpo anti-linfotoxina- α (LT α) que comprende la totalidad de las secuencias CDR del anticuerpo hu2C8.vX, en donde el anticuerpo comprende,

(i) una secuencia CDR-L1 que comprende los aminoácidos RASQAVSSAVA (SEQ ID No. 2);

- (ii) una secuencia CDR-L2 que comprende los aminoácidos SASHRYT (SEQ ID No. 7);*
- (iii) una secuencia CDR-L3 que comprende los aminoácidos QESYSTPWT (SEQ ID No. 10);*
- (iv) una secuencia CDR-H1 que comprende los aminoácidos GYTFTSYVIH (SEQ ID No. 16);*
- (v) una secuencia CDR-H2 que comprende los aminoácidos YNNPYNAGTNYNEKFKG (SEQ ID No. 101); y*
- (vi) una secuencia CDR-H3 que comprende los aminoácidos PTMLPWFAY (SEQ ID No. 20).*

De esta manera, el anticuerpo objeto de la presente invención se encuentra debidamente definido por sus seis secuencias de CDR en respuesta a los requerimientos de su Despacho. Tales modificaciones se encuentran debidamente sustentadas por las figuras 18A y 18B contenidas en la descripción de la presente solicitud.

Ahora bien, la región Fc se ha definido de manera concisa mediante la nueva reivindicación 10, mientras que la nueva reivindicación 11 se encuentra caracterizando mediante secuencias puntuales el ácido nucleico de interés.

Por demás, las reivindicaciones objetadas a lo largo del oficio técnico han sido eliminadas del pliego reivindicatorio, motivo por el cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Finalmente, deseamos comunicarle al señor Examinador que la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 101 ha sido modificada de manera tal que los aminoácidos de las posiciones 2, 3, 6, 10 y 12 corresponde a *asparagina*. Lo anterior se encuentra debidamente sustentado por las figuras 18A y 18B, y por la secuencia SEQ ID No. 103. Para la verificación de dicha situación, nos permitimos adjuntar el listado de secuencias modificado.

Unidad de invención

Como primera medida nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a la objeción de unidad de invención emitida por el señor Examinador. A pesar de lo anterior, el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra dirigido al anticuerpo hu2C8.vX, que corresponde al denominado grupo 1 incluido en el oficio técnico. Así las cosas, consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio cumple con el requisito de Unidad de Invención.

Nivel inventivo

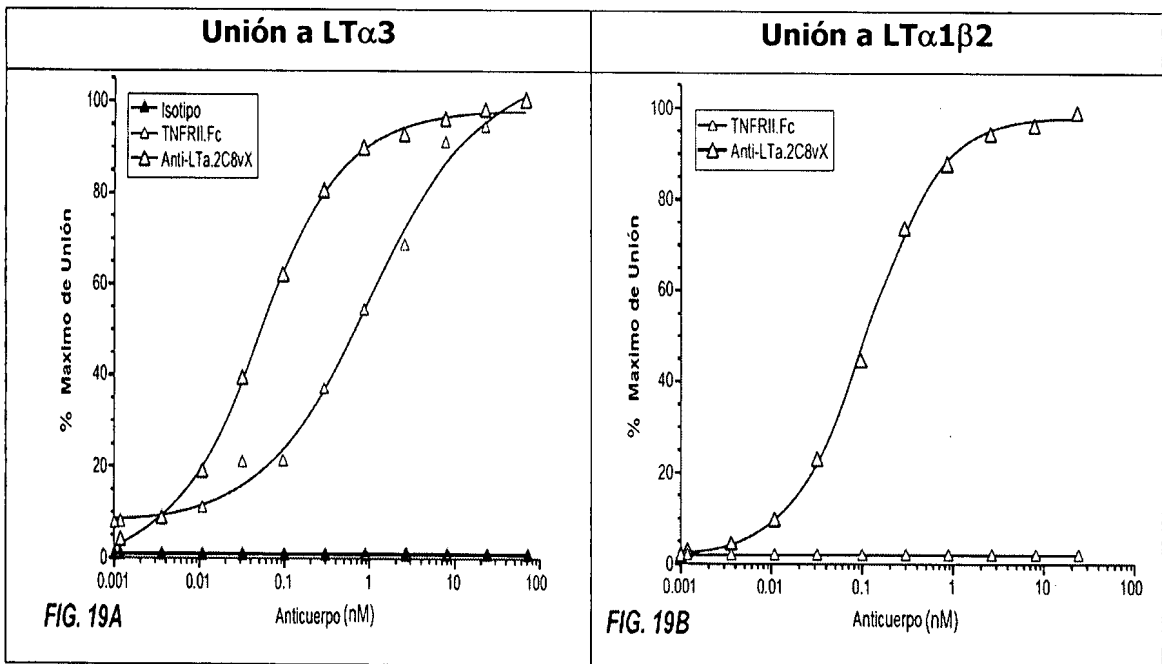
En lo que se refiere al nivel inventivo de la presente invención, nos permitimos como primera medida reiterar que de acuerdo a las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio, la presente invención se encuentra dirigida al anticuerpo anti-linfotoxina α hu2C8.vX, que de acuerdo a los requerimientos de su Despacho ha sido debidamente definido por sus seis CDRs, y por tanto puede diferenciarse plenamente de los anticuerpos anti-linfotoxina α ya conocidos en el arte previo.

De esta manera, la invención acá reivindicada brinda un anticuerpo específico para linfotoxina-alfa que se caracteriza por presentar propiedades superiores e inesperadas en comparación con las derivadas de los anticuerpos ya conocidos en el arte previo, es decir, los anticuerpos de las referencias citadas D1 y D2.

En este sentido, el anticuerpo anti-linfotoxina-alfa hu2C8.vX corresponde a un anticuerpo humanizado de afinidad madurada que presenta una alta afinidad a los sitios de unión LT α 3 y LT α 1 β 2, en donde dicha afinidad se cuantifica en una IC₅₀ de 0,29 nM y 0,31 nM respectivamente para los epítomos en mención. Así, tal como se establece a lo largo de la descripción el anticuerpo acá reivindicado presenta sorprendentemente una superposición parcial con el sitio de unión al receptor, lo cual constituye una característica no contemplada por el arte previo.

Con el ánimo de evidenciar las propiedades superiores del anticuerpo hu2C8.vX el ejemplo 18 de la descripción incluye los resultados derivados de la comparación de la afinidad de unión del anticuerpo de la presente invención y un mutante TNFR_{II}.Fc, encontrándose que el anticuerpo reivindicado se une tanto a LT α 3 como a LT α 1 β 2, mientras que TNFR_{II}.Fc se une solamente a LT α 3; de esta manera, el anticuerpo hu2C8.vX presenta una afinidad

de unión superior a la obtenida con el control empleado en ambos casos, cuantificándose dicha afinidad en 0,05 nM para LT α 3 y 0,34 nM para LT α 1 β 2. Los resultados en mención, se resumen a continuación,



Adicionalmente, como parte de los efectos biológicos generados por el anticuerpo objeto de la presente invención, los inventores encontraron lo siguiente:

- (i) Generación de la reducción de las células que expresan linfotoxina *in vitro*: determinado mediante un ensayo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos;
- (ii) Generación de la reducción de las células que expresan linfotoxina *in vivo*: determinado mediante dos modelos SCID GVDH humanos;
- (iii) Generación de un bloqueo de las formas LT α 3 y LT α 1 β 2 en ensayos de células funcionales que utilizan células endoteliales iliacas humanas (HIVAC) y células 293-LT β R; y
- (iv) Generación de reacción cruzada con linfotoxina de primates no humanos (NHP): determinado mediante células primarias de rhesus activadas y la proteína de rhesus LT α 3.

De esta manera, el anticuerpo reivindicado además de presentar una afinidad de unión superior a las formas LT α 3 y LT α 1 β 2, genera efectos no contemplados por el arte previo, lo cual es un serio indicio del nivel inventivo de la presente invención.

Ahora bien, la referencia **D1 (WO2005/067477)** revela anticuerpos dirigidos a linfotoxina-alfa humana ($LT\alpha$) señalando específicamente que dichos anticuerpos presentan valores de IC_{50} que van de 0,54 $\mu g/mL$ a 37 $\mu g/mL$, lo cual al asumir un peso molecular de 160 kDa para el anticuerpo, equivaldría a valores aproximados de **3,4 nM a 231 nM**. Lo anterior implica que en términos de IC_{50} el anticuerpo de la presente invención presenta valores entre 11,7 a 796 veces más bajos, y por tanto, mejores, que los IC_{50} que caracterizan a los anticuerpos de D1. Esta actividad sorprendente demuestra de manera indiscutible el nivel inventivo del anticuerpo de la invención frente a D1.

En cuanto a la referencia **D2 (Imagawa D.)**, notamos que la misma centra sus enseñanzas en fracciones policlonales purificadas de anticuerpos anti-linfotoxina, señalando que la aplicación de un tratamiento con tales anticuerpos en un modelo alográfico cardíaco en ratas genera una supervivencia prolongada del injerto. Más allá de lo anterior, D2 no hace ninguna referencia explícita acerca de la viabilidad del tratamiento de la artritis reumatoide mediante el empleo de anticuerpos anti-linfotoxina-alfa.

Así las cosas, ninguna de las referencias D1 y D2 contempla anticuerpos anti-linfotoxina alfa que se unan al mismo epítipo al que se une el anticuerpo *hu2C8.vX*, ni que presenten una afinidad de unión superior tanto a $LT\alpha3$ como a $LT\alpha1\beta2$, es decir, ninguno de los anticuerpos revelados por las referencias citadas por su despacho presenta las propiedades de unión que se atribuyen al anticuerpo revelado por la presente solicitud.

Sumado a lo anterior, y teniendo en cuenta la generación de efectos biológicos derivada de la aplicación del anticuerpo *hu2C8.vX* en modelos *in vitro* y modelos *in vivo*, no existe ninguna enseñanza, ni sugerencia, que podría conducir al normalmente versado en la materia a concluir que los anticuerpos anti-linfotoxina-alfa presentan la capacidad de generar una disminución de las células que expresan linfotoxina o el bloqueo de las formas $LT\alpha3$ y $LT\alpha1\beta2$.

De esta manera, hemos expuesto las diferencias existentes entre el anticuerpo de la presente invención y los anticuerpos anti-linfotoxina-alfa revelados por las referencias D1 y D2, en donde es claro que las propiedades de unión y generación de efectos biológicos sorprendentes que caracterizan al anticuerpo *hu2C8.vX* de la invención no se encuentran contempladas, ni sugeridas, por los documentos en mención. Así a partir de las enseñanzas de las referencias citadas no es posible siquiera considerar la obtención de un anticuerpo que presente características estructurales y funcionales diferenciales, tales como las previamente expuestas, y por tanto la presente invención es inventiva a la luz del arte previo.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos 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

Nuevo pliego reivindicatorio.

Del Señor Director

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-linfotoxina- α (LT α) que comprende la totalidad de las secuencias CDR del anticuerpo hu2C8.vX, en donde el anticuerpo comprende,
 - (i) una secuencia CDR-L1 que comprende los aminoácidos RASQAVSSAVA (SEQ ID No. 2);
 - (ii) una secuencia CDR-L2 que comprende los aminoácidos SASHRYT (SEQ ID No. 7);
 - (iii) una secuencia CDR-L3 que comprende los aminoácidos QESYSTPWT (SEQ ID No. 10);
 - (iv) una secuencia CDR-H1 que comprende los aminoácidos GYTFTSYVIH (SEQ ID No. 16);
 - (v) una secuencia CDR-H2 que comprende los aminoácidos YNNPYNAGTNYNEKFKG (SEQ ID No. 101); y
 - (vi) una secuencia CDR-H3 que comprende los aminoácidos PTMLPWFAY (SEQ ID No. 20).
2. El anticuerpo de la reivindicación 1 que presenta un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia SEQ ID No. 102.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1 que presenta un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID No. 103
4. El anticuerpo de la reivindicación 1 que presenta un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia SEQ ID No. 102 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID No. 103.
5. El anticuerpo de la reivindicación 1 que presenta un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia SEQ ID No. 107 y un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID No. 106.
6. El anticuerpo de la reivindicación 1 que es humanizado.
7. El anticuerpo de la reivindicación 6 en donde por lo menos una porción de su secuencia marco es una secuencia marco de consenso humano.

8. El anticuerpo de la reivindicación 1 que es del isotipo de IgG.
9. El anticuerpo de la reivindicación 8, en donde la IgG es IgG1 o IgG2a.
10. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 que presenta una región Fc de IgG, en donde la región Fc de IgG es una región Fc de IgG de tipo silvestre.
11. Un ácido nucleico aislado que comprende la secuencia SEQ ID No. 104 y la secuencia SEQ ID No. 105.
12. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 11.
13. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 11.
14. Un método para producir un anticuerpo que comprende:
 - (i) cultivar una célula huésped que comprende secuencias de ácidos nucleicos que presentan las secuencias SEQ ID No. 104 y SEQ ID No. 105 bajo condiciones para producir el anticuerpo.
 - (ii) recuperar el anticuerpo.

