

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE TRANSFERRINA CON AFINIDAD DISEÑADA".-Clase C07K 16/28.-Expediente número NC2017/0012416.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 20 de junio de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° 4946 en relación con el Nivel Inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Es deseo del solicitante presentar de manera voluntaria una modificación al **capítulo reivindicatorio** basado en el capítulo actualmente presentado, como se explica a continuación:

- **Reivindicación 1:** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, donde se incluyó la expresión "*y al receptor de transferrina de macaco*" con el fin de otorgarle mayor claridad a la materia reclamada. Esta modificación tiene sustento en la página 5 de la descripción.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **5 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a anticuerpos anti-receptor de transferrina con afinidad diseñada y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

La solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti-receptor de transferrina que se unen específicamente al receptor de transferrina humano (huTfR) y al receptor de transferrina de macaco (cyTfR), los cuales atraviesan la barrera hematoencefálica y son útiles, por ejemplo, para el diagnóstico o tratamiento de trastornos neurológicos. No obstante, esta oficina asegura que la presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad, particularmente el requisito de nivel inventivo, con base en lo siguiente:

Argumentos del examinador

El examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 5 presentadas carecerían de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1** "*Anti-transferrin receptor antibodies and methods of use*" (WO2014/189973) y **D3** "*Transferrin receptor specific antibody-neuropharmaceutical or diagnostic agent conjugates*" (US6015555).

El documento **D1** divulga anticuerpos que se unen al receptor de transferrina para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central; y, el documento **D3** divulga anticuerpos que se unen a transferrina los cuales, al atravesar la barrera hematoencefálica, permiten el paso de otros agentes activos para que desarrollen su efecto neuroactivo.

En conexión con lo anterior, el documento el examinador afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque este documento divulga anticuerpos que se unen a transferrina, que corresponden a los anticuerpos 15G11, 7A4, 7G7 y 16F6.

Así, el examinador afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, con respecto a los anticuerpos divulgados en el documento **D1**, consiste en las secuencias que conforman las regiones de complemento. Adicionalmente, el examinador señala que dicha diferencia no concede un efecto técnico a la invención.

En opinión del examinador, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención consiste en cómo modificar los anticuerpos divulgados en el documento **D1**, para obtener anticuerpos alternativos que se unen a transferrina.

Sin embargo, el examinador menciona que el documento **D3** divulga los anticuerpos OX-26, 128.1 y variantes de estos, los cuales presentan actividad sobre transferrina, lo cual es bastante útil para facilitar la permeación a través de la barrera hematoencefálica tanto de este anticuerpo, como de otros agentes terapéuticos.

En consecuencia, el examinador afirma que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar los anticuerpos divulgados en el documento **D1**, incluyendo las modificaciones sugeridas en el documento **D3** que permiten mejorar la permeabilidad en barrera hematoencefálica, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual concluye que el objeto de la invención es obvio.

Así mismo, el examinador asegura que las reivindicaciones 2 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo que en su opinión tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el examinador, los anticuerpos anti-receptor de transferrina con afinidad diseñada de la presente invención no pueden deducirse de manera obvia a partir de los documentos mencionados.

Así, me permito exponer argumentos en respuesta a estas objeciones a continuación:

Argumentos en respuesta a objeciones del examinador

Primero, me permito aclarar que el solicitante encontró, durante la investigación para llegar al objeto de la presente solicitud, que no era posible obtener el anticuerpo de la reivindicación 1, que es una forma humanizada del anticuerpo del clon 299, empleando técnicas de humanización convencionales.

Así, el solicitante tuvo que llevar a cabo investigación exhaustiva para llegar a la respuesta al problema técnico divulgada por la presente solicitud. De esta forma, se llegó a la necesidad de introducir mutaciones no convencionales en la secuencia de aminoácidos para obtener un anticuerpo humanizado que sorprendentemente presentara velocidades de disociación al receptor de transferrina dentro del intervalo previsto de, e incluyendo, 0.1 1/s y 0.005 1/s.

Esto es especialmente importante ya que los anticuerpos, tal como se reclaman en la presente solicitud, tienen como objetivo atravesar la barrera hematoencefálica humana para hacer de lanzadera de una carga terapéutica al cerebro. Por tanto, se ha encontrado que velocidades de disociación al receptor de transferrina humano dentro del intervalo

mencionado son **requeridas** para asegurar un transporte apropiado a través de la barrera hematoencefálica.

De este modo, se ha encontrado que para obtener un anticuerpo humanizado adecuado y con posibilidad de desarrollo tienen que reemplazarse dos restos de aminoácido de cisteína en la cadena ligera del anticuerpo del conejo progenitor por un resto de aminoácido de prolina y de asparagina, respectivamente. Además, para encontrarse dentro del intervalo de velocidad de disociación deseado, fue necesario reemplazar un resto de serina presente en medio de la CDRL3 por un resto de alanina.

Las mutaciones no convencionales empleadas en la invención no fueron previamente divulgadas en los documentos D1 y D3, por lo que no sería evidente la aplicación de las mismas a partir de las enseñanzas de los documentos citados.

Esto es aún más sorprendente, pues es del conocimiento de una persona versada en la materia que los resultados de las modificaciones de las CDRs de un anticuerpo **no son predecibles**, ya que incluso cambios pequeños en las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena ligera y la cadena pesada pueden afectar de manera drástica la función de unión a antígeno.

Existen múltiples reportes en la literatura que demuestran esto, por lo que me permito exponer algunos ejemplos a continuación:

- **Rudikoff, S., et al. (1982) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79(6):1979-1983**

Este estudio muestra como la alteración de un solo aminoácido en la CDR de una proteína de mieloma de unión a fosfocolina, resulta en la pérdida de su función de unión a antígeno.

Así, este estudio demuestra que, el menor cambio posible en la CDR de un anticuerpo puede alterar por completo la especificidad de unión a antígeno.

- **Mac Callum, R., et al. (1996) J. Mol. Biol., 262: 732-745.**

Este estudio realizó un análisis de las interacciones con antígeno de muchos anticuerpos diferentes.

A partir de este análisis se encontró que, si bien las CDR3 de la cadena ligera y pesada dominan, residuos que no corresponden a las definiciones convencionales de CDR, pueden tener contacto con el antígeno, lo que puede observarse en la página 733 de este artículo.

Así mismo, se ha demostrado que residuos que no tienen contacto con el antígeno, son tan importantes como los que si lo tienen, para la definición de la conformación

de la estructural principal, lo que puede observarse en la página 735 de este artículo.

De este modo, este artículo ejemplifica la relevancia de todos los residuos en las interacciones anticuerpo-antígeno.

- **De Pascalis, R., et al. (2002) J. Immunol., 169: 3076-3084.**

Este estudio demostró que la inserción de CDRs en un marco de referencia humano se pudo lograr manteniendo aquellos residuos del marco de referencia que son considerados esenciales para preservar la integridad estructural del sitio de unión del antígeno, lo que puede observarse en la página 3079 del artículo.

Así, este estudio también demuestra la relevancia de todos los residuos en las interacciones anticuerpo-antígeno.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito afirmar que la selección de cuáles aminoácidos modificar y cómo hacer esta modificación en un anticuerpo no-humano para obtener así, un anticuerpo humanizado y funcional **no es una decisión trivial, ni mucho menos predecible.**

En este sentido, las enseñanzas de los documentos D1 y D3 **no** proporcionan enseñanzas suficientes que sugieran qué tipo de modificaciones podrían realizarse con el fin de obtener anticuerpos humanizados funcionales.

Con base en lo anterior, y a pesar de que el examinador considere que los documentos D1 y D3 proporcionan enseñanzas suficientes para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dicho documento no enseña, sugiere o anticipa los anticuerpos reclamados en la reivindicación 1. Dado que las reivindicaciones 2 a 5 dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1, me permito afirmar que D1 y D3 tampoco las enseñan, sugieren o anticipan.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **CONCLUSIÓN**

En virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado por el examinador, se estableció de manera incontrovertible que los anticuerpos anti-receptor de transferrina con afinidad diseñada, que son objeto de la solicitud en estudio, no pueden ser derivados de manera obvia por una persona versada en la materia a partir de las

enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

6. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **4946**.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **109 a 111** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **5 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, informamos que el pago por concepto del nuevo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humanizado que se une específicamente al receptor de transferrina humano y al receptor de transferrina de macaco, en donde el anticuerpo comprende:
en el dominio variable de cadena pesada las CDR de SEQ ID NO: 66, 68 y 72,
y
en el dominio variable de cadena ligera las CDR de SEQ ID NO: 75, 76 y 78.
2. El anticuerpo humanizado de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un dominio variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 24 y un dominio variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 37.
3. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el anticuerpo humanizado es
 - a) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG1 humana, o
 - b) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG4 humana, o
 - c) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG1 humana con las mutaciones L234A, L235A y P329G,
 - d) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG4 humana con las mutaciones S228P, L235E y opcionalmente P329G,
 - e) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG1 humana con las mutaciones L234A, L235A y P329G en ambas cadenas pesadas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena pesada y las mutaciones T366S, L368A, Y407V y Y349C en la otra cadena pesada respectiva, o
 - f) un anticuerpo de longitud completa de la subclase IgG4 humana con las mutaciones S228P, L235E y opcionalmente P329G en ambas cadenas pesadas y las mutaciones T366W y S354C en una cadena pesada y las mutaciones T366S, L368A, Y407V y Y349C en la otra cadena pesada respectiva.

4. El anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el anticuerpo humanizado comprende
- i) una región Fc homodimérica de la subclase IgG1 humana, opcionalmente con las mutaciones P329G, L234A y L235A, o
 - ii) una región Fc homodimérica de la subclase IgG4 humana, opcionalmente con las mutaciones P329G, S228P y L235E, o
 - iii) una región Fc heterodimérica en la que
 - a) un polipéptido de región Fc comprende la mutación T366W, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A y Y407V, o
 - b) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e Y349C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V, y S354C, o
 - c) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e S354C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V y Y349C,
 - o
 - iv) una región Fc heterodimérica de subclase IgG4 humana en la que ambos polipéptidos de región Fc comprenden las mutaciones P329G, L234A y L235A y
 - a) un polipéptido de región Fc comprende la mutación T366W, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A y Y407V, o
 - b) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e Y349C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V, y S354C, o

- c) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e S354C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V y Y349C,
 - o
 - v) una región Fc heterodimérica de subclase IgG4 humana en la que ambos polipéptidos de región Fc comprenden las mutaciones P329G, S228P y L235E y
 - a) un polipéptido de región Fc comprende la mutación T366W, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A y Y407V, o
 - b) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e Y349C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V y S354C, o
 - c) un polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366W e S354C, y el otro polipéptido de región Fc comprende las mutaciones T366S, L368A, Y407V e Y349C.
5. Una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo humanizado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.