

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° **66465**

Ref. Expediente N° NC2017/0012416

*Por la cual se otorga una Patente de Invención*

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de noviembre de 2017, con el N° NC2017/0012416, por F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE TRANSFERRINA CON AFINIDAD DISEÑADA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2016/064460 del 22 de junio de 2016.

**SEGUNDO:** Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 819 el 28 de febrero de 2018, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 4946, notificado el 20 de junio de 2019, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

**CUARTO:** Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0012416 el 21 de septiembre de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 5 que reemplazan las originalmente presentadas, para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

**QUINTO:** Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”

**SEXTO:** Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 5 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0012416 el 21 de septiembre de 2019, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refiere a anticuerpos que se unen al receptor de transferrina de la barrera hematoencefálica, que difieren del estado de la técnica más cercano, WO2014/189973, en las secuencias de las regiones de complemento que

Resolución N° **66465**

Ref. Expediente N° NC2017/0012416

caracterizan las regiones activas de estos anticuerpos. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto de que los anticuerpos presentan una mejor velocidad de disolución con respecto al receptor de transferrina, permitiendo que estos anticuerpos sirvan como “lanzaderas” para permitir el paso por la barrera hematoencefálica de otros anticuerpos empleados para tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, sin necesidad de saturar todos los receptores de transferrina. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 5 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

## **6.1 Análisis de la Oposición**

### **Argumentaciones de Laboratorios Legrand S.A.**

El opositor menciona que la solicitud en estudio se refiere a anticuerpos anti-receptor de transferrina con tasas de disociación diseñadas para el receptor de transferrina humano y a su uso como módulo de lanzadera para la barrera hematoencefálica.

En primer lugar, el opositor afirma que las reivindicaciones carecen de claridad, porque los anticuerpos de la solicitud se caracterizan en función de “resultados a alcanzar” de los componentes, siendo caracterizado por el antígeno al cual se une y no por su estructura. De esta forma, las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante funcionalidades y resultados que no indican claramente la estructura técnica del anticuerpo y por lo tanto un técnico medio versado en la materia no podría reproducir dichas reivindicaciones logrando los mismos resultados.

Por otro lado, el opositor manifiesta que las reivindicaciones carecen de sustento, porque no se divulgan todas las modalidades de proteínas de unión y las formulaciones farmacéuticas reclamadas ya que la definición de anticuerpo multifuncional mediante sus propiedades funcionales tales como “una o dos especificidades de unión por una diana terapéutica”, que se selecciona de “Abeta”, “receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)”, “receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)”, “CD20” entre otros.

Adicionalmente, el opositor refiere que la solicitud carece de unidad de invención, porque se incluyen anticuerpos que son estructuralmente y funcionalmente diferentes entre sí. Con respecto a la patentabilidad, el opositor menciona que los documentos que anticipan el objeto de la solicitud son los siguientes:

- WO9310819 (Publicado el 10 de junio de 1993). Este documento divulga un método para administrar un agente neurofarmacéutico o de diagnóstico a través de la barrera hematoencefálica al cerebro de un huésped; dicho método comprende administrar al huésped una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado anticuerpo



Resolución N° 66465

Ref. Expediente N° NC2017/0012416

neurofarmacéutico o agente de diagnóstico en el que el anticuerpo es reactivo con un receptor de transferrina. Si bien la diferencia entre los anticuerpos de la solicitud con respecto a los anticuerpos divulgados en este estado de la técnica, no hay un efecto técnico asociado a esta diferencia, por lo que el problema técnico objetivo consiste en la obtención de anticuerpos alternativos. Por lo tanto, la solicitud no se considera inventiva en el sentido de que los métodos para obtener anticuerpos monoclonales, también humanizados, dirigidos contra cada antígeno son bien conocidos y definidos (como el receptor de transferrina) y el cribado o tamizaje de dichos anticuerpos para seleccionar aquellos que presentan características específicas se consideran rutinarios en la técnica.

- WO2014189973 (Publicado el 27 de noviembre de 2014). Este documento divulga anticuerpos anti receptor de transferrina y métodos para su uso, por lo que un técnico medio versado en la materia sería capaz de obtener anticuerpos anti-receptor de transferrina con la misma estructura y por lo tanto la misma función que las reivindicadas por la solicitud en trámite. Además, este documento describe anticuerpos humanos y humanizados contra el receptor de transferrina humano y anticuerpos multiespecíficos que comprenden el sitio de unión al receptor antitransferrina y que se unen adicionalmente a un antígeno cerebral, tal como EGFR, HER2, tau, alfa-sinucleína, CD20 o proteína precursora amiloide. Si bien la única diferencia consiste en la selección de secuencias mediante tamizado que difieran de la técnica anterior, sin embargo, esto no implica una actividad inventiva ya que la simple selección de diferentes secuencias novedosas es un criterio rutinario de aplicación en anticuerpos a caracterizar para el presente campo técnico.

**Respuesta del solicitante a argumentos de Laboratorios Legrand S.A.**

En respuesta a la oposición anteriormente expuesta, el solicitante presenta un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de dar mayor claridad y concisión al objeto reclamado por la presente solicitud de patente de invención, el cual no constituye ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo.

Con respecto al objeto de la invención, el solicitante menciona que la presente solicitud reclama un anticuerpo humanizado que se une específicamente al receptor de transferrina humano y al receptor de transferrina de macaco, con afinidad diseñada, en donde el anticuerpo comprende en el dominio variable de cadena pesada las HVR de SEQ ID NO: 66, 68 y 72, y en el dominio variable de cadena ligera las HVR de SEQ ID NO: 75, 76 y 78. Dicho anticuerpo tiene una velocidad de disociación, determinada por resonancia de plasmón superficial para el receptor de transferrina humana, entre  $0,1 \text{ s}^{-1}$  y  $0.005 \text{ s}^{-1}$  y una tasa de inactividad, determinada por resonancia de plasmón superficial para el receptor de transferrina humana, entre  $0.1 \text{ s}^{-1}$  y  $0.005 \text{ s}^{-1}$ , para la administración de una entidad terapéutica a través de la barrera hematoencefálica.

Con respecto a la falta de claridad mencionada por el opositor, el solicitante argumenta que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal y como se encuentra actualmente redactado, sí proporciona una definición técnica de la materia reclamada ya que caracteriza

Resolución N° **66465**

Ref. Expediente N° NC2017/0012416

el anticuerpo de interés por su estructura al definir claramente las secuencias de los seis HVRs que comprende. Así las cosas, y de acuerdo a los argumentos para demostrar la concisión de la presente invención, presentados anteriormente, además teniendo en cuenta que la especificidad de unión está definida por los HVRs, no hay necesidad de definir algo más del anticuerpo, debido a que independientemente de su formato, la proteína de unión tendrá la propiedad de unirse al receptor de transferrina humana si comprende los seis HVRs ya reclamados.

Finalmente, referente a la falta de nivel inventivo mencionado por el opositor, el solicitante argumenta que el opositor falla en presentar los argumentos que sustenten la supuesta falta de novedad y nivel inventivo de la invención en vista de dichos documentos, toda vez que las enseñanzas de los mencionados documentos solos o en combinación, de ninguna manera divulgan los anticuerpos humanizados que se une específicamente al receptor de transferrina humano, con exactamente las mismas características técnicas de la invención ni tampoco pueden conducir o anticipar de manera obvia el objeto particular reclamado. Además, el solicitante agrega que es claro que los anticuerpos de acuerdo con la presente invención no son idénticos con el anticuerpo murino 128.1, y especialmente no son idénticos en secuencia. Lo anterior también puede resultar evidente teniendo en cuenta que los anticuerpos reclamados en la presente invención son anticuerpos humanizados del clon de anticuerpo de conejo 299, el cual es completamente diferente del anticuerpo murino 128.1 tanto en origen como en secuencia, es decir, poseen diferentes secuencias de aminoácidos en lo que concierne a los HVR y son novedosos frente a la materia divulgada en los documentos citados.

Con respecto a la falta de efecto técnico mencionada por el opositor, el solicitante se permite agregar que los anticuerpos del receptor anti-transferrina divulgados en la presente invención tienen una velocidad de disociación para unirse al receptor de la transferrina humana que se encuentra dentro de un cierto intervalo con el fin de garantizar un transporte adecuado de la barrera hematoencefálica. Los inventores de la presente solicitud de patente descubrieron que para los anticuerpos humanizados reclamados, dicho rango se define en el extremo superior por la velocidad de disociación del anticuerpo murino anti-receptor de transferrina 128.1 para el receptor de transferrina cynomolgus y en el extremo inferior del 5% de esa velocidad de disociación (es decir, una disociación 20 veces más lenta). Para esto fue necesario introducir mutaciones no convencionales en la secuencia de aminoácidos para obtener un anticuerpo humanizado con velocidades de disociación al receptor de transferrina dentro del intervalo previsto de, e incluyendo,  $0,1s^{-1}$  y  $0,005s^{-1}$ .

### **Respuesta de la Oficina**

Después de revisar los documentos y los argumentos aportados por las partes, esta Oficina establece que el capítulo reivindicatorio estudiado cumple con todas las indicaciones mencionadas en los artículos 30 y 34 de la Decisión 486, es decir, cumplen con los requisitos de claridad, concisión y sustento en la descripción, así como no amplían la materia originalmente presentada, razón por la cual son aceptadas para estudio.

Resolución N° **66465**

Ref. Expediente N° NC2017/0012416

Dicho lo anterior, esta Oficina también sirve manifestar que el objeto de la invención tiene nivel inventivo, porque si bien el estado de la técnica mencionado por el opositor (a saber, los documentos WO9310819 y WO2014189973) si bien mencionan anticuerpos que se unen a receptores de transferrina, estos documentos en primer lugar no divulgan ni permite inferir las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera, ni las seis regiones de complemento (CDR) que corresponden a las características técnicas esenciales de los anticuerpos de la invención. Por otro lado, si bien los anticuerpos divulgados en el arte previo refieren buena afinidad al receptor de transferrina, el estado de la técnica no divulga ninguna referencia a la velocidad de disociación de los mismos, siendo este el factor que considera la invención como el efecto técnico inesperado, porque los anticuerpos de la invención al disociarse de manera rápida, se convierten en “lanzaderas” para otros anticuerpos o moléculas, de manera que puedan atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica sin necesidad se saturar el tejido con anticuerpos de alta afinidad como sucede con los anticuerpos de transferrina conocidos en el estado de la técnica.

En conclusión, esta Oficina considera que el objeto de la presente invención si tiene nivel inventivo, y por lo tanto, la oposición presentada no tiene fundamento alguno.

**SÉPTIMO:** Que de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPOS QUE SE UNEN A RECEPTOR DE TRANSFERRINA, COMO ANTICUERPOS LANZADERA PARA FÁRMACOS QUE REQUIERAN ATRAVESAR LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“ANTICUERPOS QUE SE UNEN A RECEPTOR DE TRANSFERRINA, COMO ANTICUERPOS LANZADERA PARA FÁRMACOS QUE REQUIERAN ATRAVESAR LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA”**

**Clasificación IPC:** C07K 16/28.

**Reivindicaciones:** 1 a 5 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0012416 del 21 de septiembre de 2019, de acuerdo con el anexo 1.

**Titular:** F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Resolución N° **66465**

Ref. Expediente N° NC2017/0012416

**Domicilio:** GRENZACHERSTRASSE 124, 4070 BASEL, SUIZA.

**Inventores:** Guy GEORGES, Ulrich GOEPFERT, Stefan DENGL, Jens NIEWOEHNER y Tilman SCHLOTHAUER.

**Prioridades N°** 24/06/2015, EP 15173508.1.  
09/07/2015, EP 15176084.0.

**Solicitud internacional N°:** PCT/EP2016/064460      **Fecha:** 22 de junio de 2016.

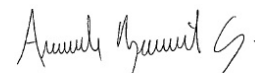
**Vigente desde:** 22 de junio de 2016      **Hasta:** 22 de junio de 2036.

**ARTÍCULO TERCERO:** El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

**ARTÍCULO CUARTO:** Notificar el contenido de la presente resolución a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 25 de noviembre de 2019, firmo digitalmente



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

por: ANDRÉS  
BERNARDO BARRETO  
GONZÁLEZ  
Fecha: 2019.11.26  
09:10:24 COT  
Razón: Validez jurídica.  
Ubicación: Bogotá,  
Colombia.



## **ANEXO 1**

### **REIVINDICACIONES CONCEDIDAS**

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



Resolución N° **66465**

Ref. Expediente N° NC2017/0012416

- 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.

