



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-008.780

Solicitud de patente de invención titulada: "ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA PEPTIDO BETA-AMILOIDE Y PROCEDIMIENTOS QUE UNA LOS MISMOS"

Solicitante: RINAT NEUROSCIENCE CORP.

Nuestra Ref.: P2006/000287

RESPUESTA AL OFICIO No. 545, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 10
DE FECHA 19 DE ENERO DE 2012
(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. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud, en el que se han realizado los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 48, 51, 54, 56, 66 a 69 y 74;
- se modifica la Reivindicación 63 (nueva Reivindicación 18), de manera que sólo se refiree a anticuerpos donde la región Fc no está N-glicosilada;
- la nueva Reivindicación 1 reclama un anticuerpo que específicamente se une a región C-terminal del péptido A β ₁₋₄₀, en donde dicho anticuerpo se selecciona de anticuerpos que

comprenden la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera según las SEQ ID NO 3 a 8, y donde dicho anticuerpo se produce por vectores de expresión con N° de entrada ATCC PTA-6124 y PTA-6125; esta modificación encuentra soporte en las Reivindicaciones originales 49 y 53, y en el Capítulo Descriptivo, página 12, líneas 1 a 5;

- se introducen las Reivindicaciones nuevas 2, 3 (con base en la antigua Reivindicación 17), 5, 6 y 21 (con base en la antigua Reivindicación 26); que encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo, página 9, línea 25 y página 10, líneas 1 a 2; página 10, líneas 2 a 4; página 67, línea 8 y página 7, líneas 11 a 17, respectivamente;
- las nuevas Reivindicaciones 7 a 13, 16 a 20 y 22 a 27, reclaman ahora específicamente anticuerpos, polinucleótidos, vectores que comprenden los polinucleótidos, células huésped que comprenden los polinucleótidos, composiciones farmacéuticas y un procedimiento para producir los anticuerpos, encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 50, 52, 55, 57 a 61-65, 70 a 73, 75 y 76 respectivamente;
- las nuevas Reivindicaciones 14, 15 y 4, encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 6, 8 y 9, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reclamada.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 a 48 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en que tanto las Reivindicaciones 1 a 48 se han eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio presenta los siguientes problemas de claridad:

- el Examinador señala que el “anticuerpo humano” de la Reivindicación 32 no se puede considerar una invención;
- en el Capítulo Reivindicatorio se encuentran reivindicaciones tanto independientes como dependientes que presentan la misma materia reclamada;

- el Examinador sugiere que las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo de las reivindicaciones 31, 49, 51, 52, 53 y 54 se definan de acuerdo a sus secuencias. El Examinador sugiere restringir las regiones variables de la cadena pesada y liviana a las secuencias realmente usadas para la preparación del anticuerpo;
- el Examinador argumenta que el polinucleótido de la Reivindicación 70 debe ser caracterizado a partir de la secuencia nucleótida completa del anticuerpo;
- la célula huésped de la Reivindicación 72 debe ser definida por su número de depósito;
- el Kit de la Reivindicación 74 no se encuentra debidamente definido para que sea diferenciable con el anticuerpo, por lo tanto el Examinador sugiere eliminar esta reivindicación;
- el Examinador señala que las Reivindicaciones 23, 24, 27, 46, 47, 62-64 y 66-68, reclaman resultados a alcanzar.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en las cuales se han adoptado las amables sugerencias del Examinador. Por ejemplo:

- se han eliminado las Reivindicaciones 1 a 48, 51, 54, 56, 66 a 69 y 74;
- el Capítulo Reivindicatorio Modificado no contiene reivindicaciones ambiguas que repitan la materia reclamada;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la combinación de las antiguas Reivindicaciones 49 y 53, donde el anticuerpo reclamado se define mediante 6CDRs específicas (3 de la cadena pesada y 3 de la liviana), especificando las secuencias correspondientes (SEQ ID NO 3 a 8), que adicionalmente es específicamente producido por vectores de expresión que tiene los N° de entrada ATCC PTA-6124 y PTA-6125.

En conclusión, la materia del Capítulo Reivindicatorio Modificado, concretamente y sin ambigüedades se refiere a anticuerpos específicamente definidos por las secuencias que constituyen las regiones variables de la cadena pesada y liviana, y modalidades que comprenden dicha invención.

ii) En cuanto a la Reivindicación original 32 (nueva Reivindicación 15), llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre la definición del término “anticuerpo de ser humano” en el Capítulo Descriptivo (página 32, líneas 3 a 6), que implica que “un anticuerpo de

ser humano incluye anticuerpos que comprenden al menos un polipéptido humano de cadena pesada o al menos un polipéptido humano de cadena ligera”, que al ser dependiente de la Reivindicación 1, además contiene características del anticuerpo de la invención, lo que lo hace diferente de cualquier materia natural existente. Es decir, el anticuerpo de la Reivindicación 15 es una invención, en tanto no corresponde a materia existente en la naturaleza e incluye la materia patentable de la Reivindicación 1.

iii) En cuanto al polinucleótido de la Reivindicación 70 (nueva Reivindicación 22), me permito señalar respetuosamente que la patentabilidad del polinucleótido que comprende una secuencia que codifica el anticuerpo y el vector que comprende el polinucleótido, recae precisamente en la novedad y el nivel inventivo del anticuerpo que específicamente se une al C-terminal del péptido A β ₁₋₄₀, tal como se define en la nueva Reivindicación 1. Es decir, la protección de una patente debe cubrir completamente el concepto inventivo desarrollado, lo que para el presente caso significa que los anticuerpos de la invención estarán cubiertos por la protección de la patente sin importar, por ejemplo, el vector de expresión utilizado para su protección. Este concepto es aplicable de la misma manera para la materia de las Reivindicaciones originales 71 y 72 (nuevas Reivindicaciones 23 y 24). De cualquier manera, vale la pena resaltar que la nueva Reivindicación 1 especifica que los anticuerpos de la invención se produce mediante la expresión de los vectores con número ATCC PTA-6124 y PTA-6125.

No puede olvidarse que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, siempre y cuando éste guarde unidad de invención a lo largo de la solicitud. La reivindicación de diferentes categorías de productos, que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diversas materializaciones de la invención, ligadas por un efecto técnico común, que es el que finalmente delimita el alcance de la invención. En el presente caso, el concepto inventivo desarrollado, novedoso e inventivo, es el anticuerpo que específicamente se une al C-terminal del péptido A β ₁₋₄₀, tal y como se encuentra reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, así como modalidades adicionales que lo comprendan, sean éstas un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica el anticuerpo y/o el vector que comprende tal polinucleótido. Restringir arbitrariamente la materia reclamada, por ejemplo, limitando drásticamente las secuencias nucleótidas del anticuerpo o excluyendo modalidades potenciales, significaría reducir de la misma forma el concepto inventivo desarrollado, con lo que fácilmente, cualquier tercero buscando lucrarse del concepto inventivo, simplemente podría buscar modificar algún elemento

no esencial de las reivindicaciones y evitar infringir la patente. Así las cosas, insisto respetuosamente que el alcance de dichas reivindicaciones es perfectamente entendible por cualquier persona medianamente versada en la materia, de tal manera que a la luz del Capítulo Descriptivo es perfectamente claro el alcance y los límites de la protección solicitada (dado por el anticuerpo novedoso e inventivo reclamado), entendiendo qué elementos están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

iv) Me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado no contiene reivindicaciones que reclamen kits, con lo que considero superada la objeción elevada en ese sentido.

v) En relación con reivindicaciones que especifican características de la región Fc del anticuerpo de la invención, me permito resaltar que dichas características ahora están incluidas en las Reivindicaciones 18 a 21, no son resultados a alcanzar, sino que por el contrario, corresponden a definiciones estructurales que especifican propiedades estructurales de dicha región en los anticuerpos.

4. a- El Examinador señala que las patentes US2004/0146512 (D1) y US6737056 (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 49-76, teniendo en cuenta que el examen de patentabilidad se realizó tomando en cuenta únicamente las Reivindicaciones 49 y 53, y sus reivindicaciones dependientes.

El Examinador señala que D1 divulga anticuerpos contra el péptido amiloide β , que se unen a varios anticuerpos con diferente afinidad. El examinador específicamente hace referencia al Mab 2286, el cual se une a los aminoácidos 28 a 40 de A β , además también se une con mayor afinidad a los epítopes 1 a 40 que a los epítopes 1 a 42 o 1 a 43 y adicionalmente la región de unión del anticuerpo incluye los aminoácidos 39 y 40 de A β ₁₋₄₀. En D1 también se divulga el anticuerpo Mab 2288 que se une al epítope entre los aminoácidos 1 a 16. La única diferencia entre la presente invención y D1 son los segmentos CDRs y algunas sustituciones de aminoácidos.

En cuanto a D2, el Examinador señala que este documento enseña diversas modificaciones de aminoácidos en el segmento Fc para inhibir la lisis mediada por el complemento, al eliminar los sitios de glicosilación. D2 también enseña la sustitución de prolina por serina en la posición 331 del aminoácido y la sustitución del aminoácido 330.

El Examinador concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia, a partir de lo revelado en D2, habría podido incluir las modificaciones que se podían realizar en la región Fc para modificar la afinidad del complemento, en un anticuerpo con unión al péptido A β ₁₋₄₀, tal y como se revela en D1, llegando de esta manera a la presente invención.

b- i) En primer lugar me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama específicamente un anticuerpo que se une al C-terminal del péptido A β ₁₋₄₀ y que dicho anticuerpo se define mediante 6CDRs específicas (3 de la cadena pesada y 3 de la liviana), y mediante su producción específica por vectores de expresión que tienen los N° de entrada ATCC PTA-6124 y PTA-6125.

ii) En cuanto al arte previo citado por el Examinador, me permito anotar que D1 revela anticuerpos que preferiblemente se unen a varios epítopes en el péptido A β , en particular los anticuerpos 2288 y 2324 que se unen al N-terminal de A β , los anticuerpos 2287, los anticuerpos 2289 y 2290 que se unen a una epítipo 16 - 28 central en A β , y los anticuerpos 2286 y 2294 en los cuales el epítipo se encuentra en 16 - 40 de A β . Adicionalmente, los anticuerpos 2324, 2286 y 2289 unidos a distintas partes de A β , también se encontraron igualmente efectivos retirando A β , tioflavina-S o incrementando la tinción MHC-II en un modelo animal para la enfermedad del Alzheimer.

D2 revela una variante de un polipéptido matriz que comprende una región Fc variable. D2 revela diversas modificaciones de aminoácidos en el segmento Fc para inhibir la lisis mediada por el complemento, al eliminar los sitios de glicosilación.

La diferencia entre los anticuerpos 9TL (que es como se identifica en el Capítulo Descriptivo un anticuerpo que se produce por vectores de expresión que tienen los N° de Entrada ATCC PTA-6124 y PTA-6125) de la presente invención y los anticuerpos de D1 consiste en la disposición específica de las secuencias del anticuerpo 9TL y sus variantes. Los efectos técnicos resultantes de tales diferencias consisten en una mejor afinidad por A β ₁₋₄₀ mientras se mantiene su especificidad por A β ₁₋₄₀.

El problema a resolver con la presente invención se basa por lo tanto en la disposición de los anticuerpos que se unen específicamente a A β ₁₋₄₀ con eficacia mejorada, problema resuelto por los anticuerpos de la nueva Reivindicación 1. El anticuerpo 9TL de la invención se une con un K_D de 0,9 nM para la totalidad del anticuerpo monoclonal y 1.13 nM para su fragmento Fab

(Capítulo Descriptivo, página 123, tabla 2). De manera similar, las variantes 9TL de la tabla 3 (Capítulo Descriptivo, página 123), muestran una afinidad según los valores de K_D de entre 0.94 nM a 84.91 nM. En experimentos comparativos, 2H6 (el anticuerpo murino a partir del cual se derivan 9TL y sus variantes) demostró que tiene mucha mejor afinidad que el anticuerpo 2286 revelado en D1. Adicionalmente en la tabla 5 (Capítulo Descriptivo, página 132) se muestra que 2H6 se une a $A\beta_{1-40}$ con una afinidad de 9 nM, versus 269 nM para el anticuerpo 2286, es decir que la afinidad es 30 veces superior para 2H6 que para 2286.

Adicionalmente, el anticuerpo 9TL mostró que presenta especificidad sobre $A\beta_{1-40}$ y no sobre la unión $A\beta_{1-42}$ y $A\beta_{1-43}$ (Capítulo Descriptivo, página 127, ejemplo 2). Dicho alto grado de especificidad se muestra también en el ejemplo 3A para el anticuerpo 2H6 murino, donde se muestra que 2H6 no solamente se une preferencialmente a $A\beta_{1-40}$ y no a $A\beta_{1-42}$ y $A\beta_{1-43}$, sino que tampoco reconoció $A\beta_{1-41}$ y $A\beta_{1-39}$ (Capítulo Descriptivo, página 135, líneas 5 y 6).

Adicionalmente, la mutagénesis por exploración con alanina realizada sobre los últimos 6 residuos amino de $A\beta_{1-40}$ revelaron una unión reducida a 2H6, indicando de esta manera el alto grado de especificidad de 2H6 por $A\beta_{1-40}$. *“Las mutaciones de V y G a A son muy conservativas y probablemente no producen cambios conformacionales importantes en las proteínas, por lo tanto, el gran efecto de esas mutaciones en la unión del anticuerpo 2H6 puede deberse a la capacidad del anticuerpo de diferenciar entre los aminoácidos mencionados en el contexto de $A\beta$ y estos datos demostraron un muy alto grado de especificidad para este anticuerpo”* (Capítulo Descriptivo, página 135, líneas 9 a 15).

En consecuencia, los anticuerpos 9TL de la presente invención, como se reclaman en la Reivindicación 1, muestran una afinidad mejorada y un alto grado de especificidad por $A\beta_{1-40}$. Es claro que la existencia de anticuerpos 9TL y las propiedades que lo caracterizan no habrían podido ser previstas por cualquier persona medianamente versada en la materia a partir de los anticuerpos monoclonales descritos en D1 o las enseñanzas de D2.

Finalmente, vale la pena señalar que los anticuerpos 9TL de la presente invención no son derivados de la humanización del anticuerpo murino revelado en D1 (2286), sino del 2H6, el cual es distinto de 2286, y cuya existencia no había sido revelada ni mucho menos sugerida con anterioridad.

iii) La literatura ha reportado que en la inmunización pasiva con un anticuerpo anti-A N-terminal específico, 3 anticuerpos resultaron en la reducción significativa de placas

amiloides principalmente difusa, pero que a la misma vez inducen un aumento de la frecuencia de microhemorragia cerebral en ratones transgénicos que exhiben el desarrollo relacionado con la edad de placas amiloides y neurodegeneración, así como angiopatía amiloide cerebral (CAA), similar a la observada en el cerebro humano con Alzheimer (Pfeifer et al., Science 298:1379 (2002)). La presente invención resuelve el problema de la microhemorragia cerebral, tal y como se describe en el Capítulo Descriptivo, páginas 138 a 150. Los anticuerpos de la presente invención son efectivos en los déficits cognitivos reversibles y síntomas histológicos con menos microhemorragias. Sorprendentemente, se ha encontrado que después de la administración a PF-04360365 (anticuerpo 9TL de la presente solicitud) a los pacientes, no se detectó edema vasogénico o microhemorragias (ver el comunicado de prensa de 15 de julio de 2009: analiza los datos presentados en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer (ICAD) en Viena, Austria (ANEXO)).

iv) En el análisis de patentabilidad realizado, el Examinador aparentemente se limita a señalar las similitudes de la presente invención con el arte previo, simplemente señalando que las modificaciones son debidas a sugerencias encontradas en D1 o sustituciones conservativas, pero olvida que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que anticuerpos reivindicados existen y proporcionan la actividad descrita. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para determinar si podrían existir anticuerpos que específicamente se une al C-terminal del péptido A β ₁₋₄₀, no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. Las modificaciones realizadas en los anticuerpos de la presente invención no corresponden a simples intercambios sugeridos por D1, por el contrario, la presente invención proporciona un anticuerpo que específicamente se une al C-terminal del péptido A β ₁₋₄₀, de ninguna manera derivable de las enseñanzas del arte previo.

El Examinador parece desatender la jurisprudencia establecida por el Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente “...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”¹ Así las cosas, durante el análisis de

¹ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50 (mi negrilla).

una solicitud de patente, el Despacho debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas cómo logros apuntados por el estado de la técnica.

Adicionalmente, el Examinador parece olvidar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto, aún de origen biotecnológico, tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.²

En conclusión, ninguno de las enseñanzas divulgadas en D1 o D2 motivarían a una persona a desarrollar el anticuerpo aquí reivindicado, y mucho menos con las particularidades señaladas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. El anticuerpo de la presente invención proporciona o exhibe una afinidad mejorada y un alto grado de especificidad por Aβ₁₋₄₀, lo cual es sorprendente e imposible de prever a partir de las enseñanzas de D1 o D2, por lo que reviste nivel inventivo.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por las Oficinas de Patentes de Europa y Estados Unidos. De hecho, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al equivalente concedido en Europa.

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 y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

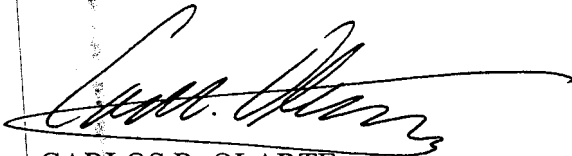
² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Anexo 1: Comunicado de prensa de 15 de julio de 2009

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo que específicamente se une al C-terminal del péptido $A\beta_{1-40}$, en donde dicho anticuerpo es seleccionado entre el grupo que consiste en:

i) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada comprendiendo:

(a) una región CDR1 mostrada en SEC ID N° 3;

(b) una región CDR2 mostrada en SEC ID N° 4; y

(c) una región CDR3 mostrada en SEC ID N° 5, o una variante del mismo, en la que L1 es L, V o I; en la que Y2 es Y o W; en la que S3 es S, T o G; en la que L4 es L, R, A, V, S, T, Q, o E; en la que V6 es V, I, T, P, C, Q, S, N, o F; y en la que Y7 es Y, H, F, W, S, I, V, o A, y

que comprende una región variable de cadena ligera comprendiendo:

(a) una región CDR1 mostrada en SEC ID N° 6, o una variante de la misma, en la que Y8 es Y, A o H; en la que A11 es A o S; y en la que K12 es K o A;

(b) una región CDR2 mostrada en SEC ID N° 7; y

(c) una región CDR3 mostrada en SEC ID N° 8, en la que L1 es L, M, N, C, F, V, K, S, Q, G, S; en la que G3 es G, S o T; en la que T4 es T o S; en la que H5 es H o L; en la que Y6 es Y, P, A, W, Q, M, S o E; en la que V8 es V, L, K, H, T, A, E o M; y en la que L9 es L, I, T, S o V; y

ii) un anticuerpo producido por vectores de expresión que tienen los N° de acceso ATCC PTA-6124 y PTA-6125.

2. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo se une a un epítipo en $A\beta_{1-40}$ que incluye aminoácidos 35-40.

3. El anticuerpo de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho anticuerpo específicamente se une a $A\beta_{1-40}$, pero no se une específicamente a $A\beta_{1-42}$ y/o $A\beta_{1-43}$.

4. El anticuerpo de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo se une a dicho péptido $A\beta_{1-40}$ con un K_D de aproximadamente 100 nM o menor.

5. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el anticuerpo se une a dicho péptido $A\beta_{1-40}$ con un K_D de aproximadamente 10 nM o menor.

6. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el anticuerpo se une a

dicho péptido A β ₁₋₄₀ con un K_D de aproximadamente 1 nM o menor.

7. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la región variable de cadena pesada comprende:
 - (a) una región CDR1 mostrada en SEC ID N° 3;
 - (b) una región CDR2 mostrada en SEC ID N° 4; y
 - (c) una región CDR3 mostrada en SEC ID N° 5
8. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la región variable de cadena ligera comprende:
 - (a) una región CDR1 mostrada en SEC ID N° 6;
 - (b) una región CDR2 mostrada en SEC ID N° 7; y
 - (c) una región CDR3 mostrada en SEC ID N° 8.
9. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde el anticuerpo además comprende una región variable de cadena pesada que comprende:
 - (a) una región CDR1 mostrada en SEC ID N° 3;
 - (b) una región CDR2 mostrada en SEC ID N° 4; y
 - (c) una región CDR3 mostrada en SEC ID N° 5
10. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia aminoacídica mostrada en SEC ID N° 1.
11. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde la región variable de cadena ligera comprende la secuencia aminoacídica mostrada en SEC ID N° 2.
12. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia aminoacídica mostrada en SEC ID N° 1.
13. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde la cadena pesada comprende la secuencia aminoacídica mostrada en SEC ID N° 11; y la cadena ligera comprende la secuencia aminoacídica mostrada en SEC ID N° 12.
14. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
15. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde el

anticuerpo es un anticuerpo de ser humano.

16. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

17. El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en donde el anticuerpo comprende una región Fc que tiene la función efectora alterada.

18. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde la región Fc del anticuerpo no está N-glicosilada.

19. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 17, en donde la región Fc del anticuerpo comprende una mutación en la secuencia de reconocimiento de N-glicosilación, por la que la región Fc no está N-glicosilada.

20. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 17, en el que la región Fc del anticuerpo es la región Fc de una IgG2a de cadena pesada humana que comprende la mutación aminoacídica de alanina a serina en la posición 330 y de prolina a serina en la posición 331, en la que la posición del aminoácido se basa en la numeración Kabat con referencia a la secuencia de IgG2a humana de tipo silvestre.

21. El anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 17, en el que el anticuerpo comprende una región Fc con una variación respecto a una región Fc de origen natural.

22. Un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

23. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 22.

24. Una célula huésped que comprende el polinucleótido de la reivindicación 23.

25. Una composición farmacéutica que comprende (a) el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Un procedimiento para producir un anticuerpo que se une específicamente a un péptido A β , comprendiendo dicho procedimiento cultivar una célula huésped que comprende el polinucleótido de la reivindicación 22, bajo la condición de que se produzca el anticuerpo.

27. El procedimiento de la Reivindicación 26, en donde dicho procedimiento comprende además aislar el anticuerpo producido.

July 15, 2009 09:30 AM Eastern Daylight Time 

Pfizer Announces New Phase 1 Data From Two Novel Compounds For Alzheimer's Disease At ICAD Annual Meeting

Data Suggest Pfizer's Humanized Anti-Amyloid Monoclonal Antibody was Well-Tolerated in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease

Safety Results from Dimebon in Combination with Donepezil Showed that Combination was Well-Tolerated

NEW YORK (BUSINESS WIRE)--Pfizer Inc announced today results from two Phase 1 safety studies, one of PF-04360365, a humanized anti-amyloid monoclonal antibody (mAb), and another of dimebon (latrepirdine*) in combination with donepezil HCl tablets, in patients with Alzheimer's disease.^{1,2} Based on the Phase 1 study results, PF-04360365 has advanced into Phase 2.³ Dimebon (latrepirdine) being co-developed by Pfizer and Medivation Inc., is in Phase 3 development.⁴ These data were presented this week at the Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) in Vienna, Austria.

A Phase 1 single-dose, dose escalation study (0.1 to 10 mg/kg) showed that the investigational compound PF-04360365 was well-tolerated in all patients with no clinical or imaging evidence of vasogenic edema, and no new microhemorrhage or encephalitis reported to date in the ongoing follow-up period.¹ In the Phase 1 dimebon (latrepirdine) study, results from a four-week, placebo-controlled trial of 24 patients on a stable dose of donepezil for at least 60 days showed that dimebon (latrepirdine) was well-tolerated when used in combination with donepezil.² Alzheimer's disease, a progressive and degenerative brain disease, is the most common type of dementia.⁵ Worldwide societal costs associated with dementia were estimated to be \$315.4 billion in 2005.⁶

Alzheimer's disease is a destructive illness and Pfizer is committed to lifting the burden of the disease on patients and those who care for them," said Steven J. Romano, MD, vice president, Medical Affairs Head for Pfizer's Primary Care Business Unit. "We are continuing to work with the global Alzheimer's community to advance research in Alzheimer's disease and currently have an investigational compound, dimebon (latrepirdine) in Phase 3 and two other compounds in Phase 2."

Pfizer's mAb PF-04360365 Well-Tolerated in Phase 1

Pfizer's PF-04360365 is a highly selective and potent monoclonal antibody that targets the C-terminal end of the beta amyloid 1-40 peptide. It does not bind to the Amyloid Precursor Protein (APP), from which beta amyloid is derived, and which the body needs to function normally. This may contribute to a favorable risk/benefit profile, which will be further examined in long-term pivotal trials. This mAb has been designed to remove the toxic beta amyloid from the brain and potentially slow or halt Alzheimer's disease progression.

In the Phase 1 double-blind, placebo controlled trial, patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease (n=37) were randomized to one of five study groups to receive PF-04360365 as a single two-hour intravenous infusion ranging from 0.1-10 mg/kg (n=26) or placebo (n=11).¹ These patients were monitored for one-year, and to date, four of the five study groups have completed the one year observation period. Results showed PF-04360365 was well-tolerated over this dose range. Routine safety lab values were unremarkable and there were no safety signals from brain Magnetic Resonance Imaging (MRIs), electrocardiograms (ECGs), cognitive scales or physical/neurological examinations.¹ While the one-year observation period is still ongoing, the most common adverse events observed to date were upper respiratory tract infection (n=10), headache (n=9), back pain (n=6) and diarrhea (n=5), and all were mild to moderate in severity.¹

"We are encouraged by these preliminary safety results and look forward to studying the safety, as well as the efficacy, of PF-04360365 in Phase 2 multiple dose trials," said Martin M. Bednar, MD, PhD, senior director and Pfizer clinical lead for the PF-04360365 program. "As we explore multiple compounds and mechanisms to treat Alzheimer's disease, safety is of paramount importance given the vulnerability of the elderly population afflicted."

Dimebon (latrepirdine) Shown to be Well-Tolerated in a Four-Week Combination Study

In another study presented earlier in the week, Medivation and Pfizer announced that the investigational drug dimebon (latrepirdine) was well-tolerated when used in combination with donepezil HCl tablets. In this Phase 1, four-week, placebo-controlled safety study, 24 patients with Alzheimer's disease on a stable dose of donepezil for at least 60 days were randomized to receive dimebon (latrepirdine) or placebo for two to four weeks.²

The first group of patients enrolled (dimebon, n=9, placebo, n=5) underwent gradual dose-titration in one-week intervals ranging from 2.5 mg three times daily (TID) up to 20 mg TID, over one month. The second group of patients (dimebon, n=6, placebo, n=4) titrated from 10 mg TID for one week to 20 mg TID for one week. No serious adverse events were reported in the study.² The most commonly reported adverse events compared to placebo were fatigue (dimebon, n=3/15, placebo, n=0), abdominal distension (dimebon, n=2/15, placebo, n=0), fall (dimebon, n=2/15, placebo, n=0), hyperkalemia (dimebon, n=2/15, placebo, n=1/9) and nightmare (dimebon, n=2/15, placebo, n=0). These events were mild to moderate in severity and resolved with continued treatment.²

In addition to PF-04360365 and dimebon (latrepirdine), Pfizer is investigating several other compounds targeting different pathways for the treatment of Alzheimer's disease.

About Dimebon (latrepirdine)

Dimebon (latrepirdine) is an investigational compound for the treatment of Alzheimer's disease. Three Phase 3 trials are underway and

- two additional Phase 3 trials are scheduled to start later this year. CONCERT is a 12-month clinical trial examining the safety and efficacy of dimebon (latrepirdine) when added to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease, which recently began enrollment. CONCERT is designed to complement previous and ongoing studies evaluating the potential for dimebon (latrepirdine) to be used as monotherapy, as well as in combination with donepezil.

Based on preclinical studies completed thus far, dimebon (latrepirdine) is thought to potentially stabilize or improve mitochondrial function in a way that prevents neurons from damage and dysfunction. The mechanism of action of dimebon (latrepirdine) is thought to be distinct from currently available Alzheimer's medications.

* Latrepirdine is the proposed generic (nonproprietary) name for dimebon.

About Pfizer's Commitment to Alzheimer's Disease

Alzheimer's disease touches everyone. As the world population over age 65 grows rapidly, more people are at risk for this degenerative brain disease. Pfizer researchers are working diligently to find a way to help those affected by the disease. Building on a foundation of more than two decades of research, education and support for the global Alzheimer's community, the company is investing heavily to advance understanding of the disease. Pfizer forms partnerships to develop novel therapies, supports policy initiatives that help ensure availability and access to treatments, and works collaboratively with academia and government on biomarker and diagnostic research initiatives to enable earlier Alzheimer's diagnosis.

Pfizer is studying different compounds targeting various central nervous system pathways that may be able to better treat Alzheimer's disease symptoms and/or modify its underlying causes. Four novel compounds in clinical trials include: dimebon (latrepirdine), an investigational compound believed to impact mitochondrial function currently in Phase 3 trials; an antagonist of the Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) in Phase 2 trials in partnership with the Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) group; a highly selective humanized anti-amyloid monoclonal antibody in Phase 2 trials; and a phosphodiesterase-9A (PDE9A) inhibitor, moving into Phase 2 trials. Pfizer is co-developing dimebon (latrepirdine) with Medivation, and the RAGE development program is a Pfizer-TransTech collaboration.

The Pfizer team is working with the global Alzheimer's community to make a better future in Alzheimer's disease a reality.

For more information on Pfizer's Alzheimer's disease studies currently enrolling, please call 1-800-718-1021.

DISCLOSURE NOTICE: The information contained in this release is as of July 15, 2009. Pfizer assumes no obligation to update any forward-looking statements contained in this release as the result of new information or future events or developments.

Dimebon and PF-04360365 are in the clinical development stages and not approved for the treatment of Alzheimer's disease.

This release contains forward-looking information about dimebon, PF-04360365, and certain other compounds in clinical trials for Alzheimer's disease, including their potential benefits and prospects for advancement within the Company's research and development pipeline, that involves substantial risks and uncertainties. Such risks and uncertainties include, among other things, the uncertainties inherent in research and development; decisions by regulatory authorities regarding whether and when to approve any new drug applications that may be filed for any such compounds as well as their decisions regarding labeling and other matters that could affect the availability or commercial potential of such compounds; and competitive developments.

A further description of risks and uncertainties can be found in Pfizer's Annual Report on Form 10-K for the fiscal year ended December 31, 2008 and in its reports on Form 10-Q and Form 8-K.

¹ ICAD Submitted Abstract #04-04-03. Safety and pharmacokinetics of the anti-amyloid monoclonal PF-04360365 following a single infusion in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: Preliminary results. Oral presentation. July 15, 2009: 3:30-3:45 p.m. M. Bednar – Presenter. 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), Vienna, Austria. July 11-16, 2009.

² ICAD Submitted Abstract #P1-254. A safety, tolerability and pharmacokinetic study of dimebon in patients with Alzheimer's disease already receiving donepezil. Poster Session. July 12, 2009: 12:30-3:00 p.m. P. Tariot – Presenter. 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), Vienna, Austria. July 11-16, 2009.

³ ClinicalTrials.gov. Multiple IV Dose Study of PF-04360365 In Patients With Mild To Moderate Alzheimer's Disease. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00722046>. Accessed June 17, 2009.

⁴ ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study Evaluating Dimebon in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease on Donepezil (CONCERT). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829374>. Accessed June 17, 2009.

⁵ Alzheimer's Association. What is Alzheimer's? Accessed at: http://alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp? Accessed June 9, 2009.

⁶ Wimo A, Winblad B, and Jonsson L. An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005. *Alzheimer's Dement*. 2007;3:81-91.

Contacts

Pfizer Inc.
Media
Christopher Loder, 212-733-7897

Kristen Neese, 212-733-8926
or
investor
Jennifer Davis, 212-733-0717
or
Medivation, Inc.
Patrick Machado, CFO: MEDIA
415-829-4101

Permalink: <http://mediaroom.pfizer.com/news/pfizer/20090715005684/en/Pfizer-Announces-Phase-1-Data-Compounds-Alzheimer%E2%80%99s>

