

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

Oficio N° 9543

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

Señor(a)  
C2N DIAGNOSTICS LLC  
patentessic@castellanosyco.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

|                                     |                     |                               |   |             |  |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---|-------------|--|
| Patente de Invención                | PT                  | Patente de Modelo de Utilidad |   |             |  |
| Vía Nacional                        |                     |                               |   |             |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | PCT                 | Capítulo I                    | X | Capítulo II |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2015/038002   |                               |   |             |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 26 de junio de 2015 |                               |   |             |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

**1. Documentos estudiados**

|                   |                |                         |
|-------------------|----------------|-------------------------|
| Descripción       | NC2016/0006053 | 28 de diciembre de 2016 |
|                   | NC2016/0006053 | 27 de julio de 2018     |
| Reivindicaciones: | NC2016/0006053 | 28 de diciembre de 2016 |
|                   | NC2016/0006053 | 27 de julio de 2018     |
| Dibujos:          | NC2016/0006053 | 28 de diciembre de 2016 |
|                   | NC2016/0006053 | 27 de julio de 2018     |
| Secuencias:       | NC2016/0006053 | 28 de diciembre de 2016 |

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

Oficio N° 9543

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

|                |                                                                                          |                     |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                | NC2016/0006053                                                                           | 27 de julio de 2018 |
| Prioridad(es): | País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/080,903<br>Fecha: 17 de noviembre de 2014 |                     |
|                | País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/018,436<br>Fecha: 27 de junio de 2014     |                     |
|                | País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/170,036<br>Fecha: 2 de junio de 2015      |                     |

## 2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

## 3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

## 4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2016/0006053 del 27 de julio de 2018).

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS” (Rad. N° NC2016/0006053 del 28 de diciembre de 2016).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos y composiciones útiles en el tratamiento de tauopatías prototípicas, tales como la parálisis supranuclear progresiva (PSP).

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

Oficio N° 9543

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo anti-tau monoclonal aislado que comprende una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 38/00, A61K 39/00, C12N 5/16.

**5. De la solicitud de patente**

**Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)**

1. La reivindicación 4 no es concisa ya que se refiere a variantes de las regiones variables de cadena liviana, las cuales no son referidas estructuralmente por lo que la reivindicación abarcaría múltiples posibilidades que no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante referir de manera precisa las variantes reivindicadas por sus secuencias completas de aminoácidos las cuales deben encontrarse adjuntas en el listado de secuencias anexo.

**6. Determinación del Estado de la Técnica**

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 27 de junio de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                            | Fecha de Publicación |
|------|--------------|-----------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2014008404 | "Antibodies to tau"               | 09/Enero/2014        |
| D2   | WO2014028777 | "Methods of treating a tauopathy" | 30/Febrero/2014      |

El documento D1<sup>1</sup> divulga anticuerpos anti-tau y los métodos para producirlos (Pág. 1, Resumen).

1 <https://patents.google.com/patent/WO2014008404A1/en?q=WO+2014%2f008404+>



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

Oficio N° 9543

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

El documento D2<sup>2</sup> divulga métodos para tratar una tauopatía que comprenden la administración de anticuerpos anti-Tau y formulaciones que comprenden dichos anticuerpos (Pág. 1, Resumen).

**7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)**

**Nivel Inventivo (Art. 18 D486)**

La reivindicación 1 consiste en: “*Un anticuerpo anti-tau monoclonal aislado que comprende una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.*” (Radicado N° NC2016/0006053 del 27 de julio de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                           | D1                                                                                                                  | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un anticuerpo anti-tau monoclonal aislado que comprende                              | Un anticuerpo que se une específicamente a tau y reconoce un epítipo SEQ ID NO:1 (DRKDQGGYTMHQD) (Pág. 102, Rev. 1) | Un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a una región en el N-terminal del polipéptido Tau (Pág. 107, Rev. 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y. | En donde el anticuerpo comprende una secuencia que consiste en la SEQ D NO: 14 (Pág. 102, Rev. 2)                   | Métodos para la humanización de las regiones marco que conlleva a la obtención de anticuerpos humanizados que reducen el riesgo de inmunogenicidad e incrementan la vida media en sangre (Pág. 29, Párr. [00167]) y comprenden la selección de ciertos aminoácidos de la región variable marco humana basados en su posible influencia en la conformación de las CDR's o unión al antígeno (Pág. 30, Párr. [00168-169]) |
| una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5      | Y comprende una secuencia SEQ ID NO: 15 (Pág. 102, Rev. 2)                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo que se une específicamente a tau y reconoce un epítipo SEQ ID NO: 1 (DRKDQGGYTMHQD)

2 <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/5/997.full-text.pdf>

Página 4 de 9

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

Oficio N° 9543

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

(Pág. 102, Rev. 1), en donde el anticuerpo comprende una secuencia que consiste en la SEQ D NO: 14 (Pág. 102, Rev. 2) y la SEQ ID NO: 15 (Pág. 102, Rev. 2), en donde las SEQ ID NO: 14 y 15 son 93,7% y 96,5% idénticas a las respectivas regiones variables de cadena ligera y pesada de la solicitud SEQ ID NO: 2 y 5 y contienen los mismos seis CDR's de unión, como se ilustra en las Figuras 1 y 2.

Adicionalmente el documento D1 menciona como una realización preferida una forma humanizada del anticuerpo murino derivado del hibridoma HJ8.5 (que corresponde al hibridoma codificante de las regiones variables de cadena ligera y pesada SEQ ID NO: 14 y 15), en donde dicho anticuerpo humanizado comprende al menos una región de CDR con las SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20 y 21 (Pág. 86, Párr. [0084]), en donde dichas secuencias tienen 100% de identidad con las secuencias equivalentes dentro de las cadenas ligera y pesada SEQ ID NO: 2 y 5 de la solicitud (Figuras 1 y 2) y en donde la humanización del anticuerpo puede lograrse mediante técnicas conocidas en el estado del arte (Pág. 45, Párr. [0127]). Así mismo el documento D1 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos (Pág. 18, Párr. [0062]) y agentes apropiados para la administración como portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables (Pág. 35, Párr. [0104]); también se refiere a las moléculas de ácido nucleico derivadas del hidridoma HJ8.5 que consisten las secuencias SEQ ID NO: 12 y la SEQ ID NO: 13 o secuencias con hasta un 90% de identidad con dichas secuencias (Pág. 26 y 27, Párr. [0085]).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_2      DIVLTQSPDSLAVSLGERRATISCRASQSVSTSRYSYIHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
WO_2014_008404_14 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRYSYIHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
*****
SEQ_ID_NO_2      GVPSRFGSGSGTDFTLNIHPLEPEDFATYYCHHSWEIPLTFGQGTKLEIK
WO_2014_008404_14 GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPLEEDAATYYCHHSWEIPLTFGAGTKLELK
***.*****
```

**Figura 1: Alineamiento entre las regiones variables de cadena ligera de la solicitud SEQ ID NO: 2 y del documento D1 (WO\_2014\_008404\_14). En negrilla se resaltan los CDR's de unión al epítipo de Tau.**

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_5      EVKVVESGGGLVQPGGSMKLSGVSGFTFSNYWVNWVRQAPGKLEWVAQIRLKSDNYAT
WO_2014_008404_15 EVKVEESGGGLVQPGGSMKLSGVSGFTFSNYWVNWVRQSPKLEWVAQIRLKSDNYAT
***
SEQ_ID_NO_5      HYEESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNLRADSGIYYCTNWEDYWGQGTTVTVSSASTKG
```

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9543

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

WO\_2014\_008404\_15

HYEESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNLRRAEDSGIYYCTNWEDYWGQGTTLTVSS-----  
\*\*\*\*\*:\*\*\*\*\*

SEQ\_ID\_NO\_5  
WO\_2014\_008404\_15

PSVF  
----

**Figura 2: Alineamiento entre las regiones variables de cadena pesada de la solicitud SEQ ID NO: 5 y del documento D1 (WO\_2014\_008404\_15). En negrilla se resaltan los CDR's de unión al epítopo de Tau.**

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1 consiste en que el anticuerpo de la solicitud comprende modificaciones en sus regiones marco, donde la cadena variable ligera difiere en 6 residuos (5%) y la cadena variable pesada difiere en 4 residuos (3%).

El efecto técnico asociado a las modificaciones en las regiones marco del anticuerpo es que se obtiene un anticuerpo con mejor IC50 y con menor inmunoreactividad no deseada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el anticuerpo anti-Tau murino conocido en D1 para obtener un anticuerpo anti-Tau humanizado.

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a métodos para la modificación de las regiones marco de anticuerpos anti-Tau que conlleva a la obtención de anticuerpos humanizados que reducen el riesgo de inmunogenicidad e incrementan la vida media en sangre (Pág. 29, Párr. [00167]) y comprenden la selección de ciertos aminoácidos de la región variable marco humana basados en su posible influencia en la conformación de las CDR's o unión al antígeno empleando programas de computación conocidos en el estado del arte que permiten producir imágenes tridimensionales de las moléculas de inmunoglobulina y comparar la similaridad de las cadenas o dominios, así como la selección de puntos de inicio para la construcción de modelos moleculares evidenciando las diferencias entre las estructuras de partida y las estructuras modificadas que luego son ensambladas en una inmunoglobulina (Pág. 30, Párr. [00168-169]).

Así mismo el documento D2 también enseña un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a una región en el N-terminal del polipéptido Tau, (Pág. 107, Rev. 1) en donde la región N-terminal comprende los residuos 22-34 del péptido Tau (DRKDQGGYTMHQD) (Pág. 90, Párr. [00450]), el cual en algunas realizaciones puede comprender la sustitución S241P en su región bisagra y puede comprender un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 (Pág. 2, Párr. [0008]), en donde los anticuerpos humanizados presentan constantes de disociación KD el rango de 42,6 pM y 21,20

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

Oficio N° 9543

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

pM (Pág. 87, Párr. [00428]), para los cuales los estudios de eficacia muestran que el anticuerpo promedio libre en el plasma se encuentra entre  $0,9 \pm 0,26 \mu\text{M}$  (Pág. 103, Tabla 13).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, seguiría los métodos conocidos para la humanización de anticuerpos anti-Tau divulgados en el documento D2, para modificar un anticuerpo anti-Tau murino como el divulgado en el documento D1, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 11 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 – 11 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

## 8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2014008404 | 2 a 11                     | Nivel Inventivo      |
| D2   | WO2014028777 | 2 a 11                     | Nivel inventivo      |

## 9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al Análisis de Nivel Inventivo

1. El señor solicitante argumenta que no se reconoce el amplio trabajo realizado por los inventores para caracterizar un subconjunto de anticuerpos anti-hTau humanizados, ya que se generaron y caracterizaron cuatro dominios variables de cadena pesada humanizados (VH1-4) y cuatro dominios de cadena ligera humanizada (VK1-4) (ver Ejemplo 1 y Tabla B-1 de la solicitud tal como se presentó), y se evaluaron diferentes combinaciones de cadenas pesadas (VH) y ligeras (VK) (véase la Figura 3 de la solicitud tal como se presentó), así como la potencia (IC50) de las diversas combinaciones VH/VK (Figura 4 de la solicitud tal como fue presentada). Adicionalmente se caracterizaron los anticuerpos humanizados en términos de afinidad de unión y especificidad por

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

Oficio N° 9543

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

hTau (véanse, por ejemplo, las Figuras 5, 6, 10 y 11 de la solicitud tal como se presentaron), y finalmente se demostró que el anticuerpo designado C2N-8E12 es altamente eficaz para unirse específicamente a Tau en el CSF de sujetos humanos con diversas tauopatías (véanse el Ejemplo 7 y la Figura 11), lo cual resulta en un extenso trabajo de caracterización de un subconjunto eficaz de anticuerpos anti-hTau humanizados, que claramente resuelve el problema de proporcionar un anticuerpo anti-hTau humanizado efectivo, por lo que, aunque la persona versada en la materia podría tratar de desarrollar un anticuerpo humanizado, no hay ninguna indicación en la técnica anterior que conduzca a la persona experta de una manera obvia a mejorar un anticuerpo anti-Tau como se reivindica ahora y por lo tanto, la invención reivindicada tiene actividad inventiva.

Se aclara que el análisis de nivel inventivo realizado en el presente oficio, reconoce el efecto técnico asociado a la diferencia en las modificaciones en las regiones marco entre el anticuerpo de la solicitud y el anticuerpo del documento D1, dicho efecto se traduce en la obtención de un anticuerpo con mejor IC50 y con menor inmunoreactividad no deseada. No obstante, contrario a lo argumentado por el solicitante, la solución al problema técnico presentada por los inventores en la solicitud, que se presenta como la humanización del anticuerpo murino ya conocido en el documento D1 (Pág. 86, Párr. [0084]) y (Pág. 45, Párr. [0127]), corresponde a la aplicación de técnicas rutinarias plenamente conocidas en el estado del arte, como lo son las metodologías empleadas para la humanización de anticuerpos murinos, que no solo han sido referidas dentro de la divulgación del documento D1, sino que son descritas y aplicadas en anticuerpos anti-Tau dirigidos al mismo epítotope del anticuerpo de la solicitud tal y como se describe en detalle en el documento D2 (Pág. 29, Párr. [00167]) y (Pág. 30, Párr. [00168-169]).

Adicionalmente los anticuerpos humanizados obtenidos por los métodos descritos en el documento D2 reducen el riesgo de inmunogenicidad e incrementan su vida media en sangre (Pág. 29, Párr. [00167]) en contraste con sus equivalentes murinos, presentando constantes de disociación KD el rango de 42,6 pM y 21,20 pM (Pág. 87, Párr. [00428]), así como, ensayos de eficacia que muestran altas concentraciones para el anticuerpo promedio libre en el plasma, las cuales se encuentran entre 0,9+/-0,26µM (Pág. 103, Tabla 13). Por tal razón, se considera como evidente a partir del análisis de nivel inventivo que el anticuerpo, la composición farmacéutica y las moléculas de ácido nucleico que lo codifican, carecen de inventividad a la luz de la combinación de las anterioridades D1 y D2.

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

Oficio N° **9543**

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

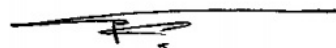
En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ**  
**DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.  
Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ  
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Página 9 de 9