

REIVINDICACIONES

1. 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.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 humano.
3. El anticuerpo de la reivindicación 2, en donde el anticuerpo es un IgG4 humano que contiene la mutación de estabilización de bisagra S241P.
4. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena liviana de isotipo humano kappa.
5. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se une a un epítoto que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.
6. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la cadena liviana comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, y la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13.
8. El anticuerpo de la reivindicación 7, en donde el anticuerpo se une a un epítoto que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9.
9. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de la reivindicación 7 u 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Una molécula aislada de ácido nucleico que codifica para una cadena liviana de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, y una cadena pesada de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5.

11. Una molécula aislada de ácido nucleico que codifica para una cadena liviana de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, y una cadena pesada de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13.

12. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-tau que comprende:

una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2; y

una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5.

13. El vector de la reivindicación 12, en donde el vector es un vector de expresión.

14. Una célula huésped aislada que comprende el vector de la reivindicación 13.

15. La célula huésped aislada de la reivindicación 14, en donde la célula es una célula procariota o eucariota.

16. La célula huésped de la reivindicación 15, en donde la célula es una célula de mamífero.

17. Un método para producir un anticuerpo anti-tau, que comprende cultivar una célula de la reivindicación 16, produciendo de esta manera un anticuerpo anti-tau.

18. El método de la reivindicación 17, que además comprende aislar el anticuerpo anti-tau del medio de cultivo.

19. El vector de la reivindicación 12, en donde el vector comprende una molécula de ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-tau que comprende: la cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18; y la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13.

20. El vector de la reivindicación 19, en donde el vector es un vector de expresión.

21. Una célula huésped aislada que comprende el vector de la reivindicación 20.

22. La célula huésped aislada de la reivindicación 21, en donde la célula es una célula procariota o eucariota.

23. La célula huésped de la reivindicación 22, en donde la célula es una célula de mamífero.

24. Un método para producir un anticuerpo anti-tau, que comprende cultivar una célula de la reivindicación 23, produciendo de esta manera un anticuerpo anti-tau.

25. El método de la reivindicación 24, que además comprende aislar el anticuerpo anti-tau del medio de cultivo.

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2016/0006053**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS”

Solicitantes: **C2N DIAGNOSTICS LLC**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 1621** notificado en febrero 19 de 2019 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones, en el cual se han eliminado las reivindicaciones 19-21 y 29-31 objetadas y por lo tanto, las objeciones formulada a este respecto se deben tener por superadas.

2. Nivel inventivo

Las materia de invención recitada en las reivindicaciones pendientes en la solicitud de patente de la referencia, fueron objetadas por carecer de nivel inventivo con base en las enseñanzas divulgadas en los documentos D1 (WO2014008404) y D2 (WO2014028777). A este respecto, mi representada respetuosamente desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador por las siguientes razones:

El Examinador objeta las anteriores reivindicaciones 1-31 por carecer supuestamente de actividad inventiva en vista de los documentos D1 y D2. En particular, el Examinador sostiene que una persona versada en la materia seguiría los métodos de humanización

CALLE 94A No.7 A – 09 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

de anticuerpos anti-Tau divulgados en el D2 para modificar un anticuerpo anti-Tau murino como el divulgado en el documento D1 para llegar a la reivindicación 1 de la presente solicitud. El Solicitante respetuosamente disiente.

EL problema resuelto por la invención es que se proporciona un anticuerpo anti-tau humanizado mejorado, no meramente un anticuerpo que tiene sustituciones “sinónimas” las cuales “no están asociadas a ningún efecto” como sostiene el Examinador. El anticuerpo humanizado anti-Tau mejorado de la reivindicación 1 no podría obtenerse a partir de la combinación de D1 y D2 sin una actividad inventiva significativa por parte de una persona versada en la materia.

Comparado con el anticuerpo HJ8.5 citado del D1, el anticuerpo de la reivindicación 1 tiene siete (7) y cuatro (4) aminoácidos diferentes en la región variable de la cadena liviana y en la región variable de cadena pesada, respectivamente. El Examinador se refiere específicamente al D1, párrafo [0127] y al D2, párrafo [00167] y Tablas 2-3, como las partes que proporcionan las enseñanzas requeridas para rechazar el anticuerpo de la reivindicación 1 por ser supuestamente obvio.

Sin embargo, la combinación indicada de D1 y D2 no hubiese llevado a una persona normalmente versada en la materia a obtener la materia de las presentes reivindicaciones.

La Tabla 3 del D2 no divulga ninguna de las 7 sustituciones de aminoácidos específicas que diferencian a la SEQ ID NO: 2 reivindicada con la SEQ ID NO: 14 citada del D1. Ninguna de las posiciones de aminoácidos 9, 60, 80 o 100 (como en Kabat) tienen algún tipo de sustitución en la Tabla 3 del D2 (es decir, no hay motivación alguna para modificar estos residuos específicamente). El Examinador no cita ninguna enseñanza que haga obvias estas sustituciones específicas, ni tampoco alguna enseñanza que sugiera que estas sustituciones darían como resultado un anticuerpo anti-tau humanizado mejorado.

Además, con respecto a la posición del aminoácido 17, el anticuerpo reivindicado sustituye una glutamina *amídica* en la SEQ ID NO: 14 citada del D1 con un residuo de ácido glutámico *acídico*. Sin embargo, en la Tabla 3 del D2, se enseña lo opuesto (es decir, todas las variantes de anticuerpos humanizados V_k de la Tabla 3 del D2 sustituyen un residuo de ácido aspártico *acídico* con un residuo de glutamina *amídico* en esta posición).

El Solicitante reitera los comentarios previamente presentados en cuanto a que el párrafo [00170] del D2 enseña a alejarse de la preparación de un anticuerpo humanizado como el reivindicado, ya que el D2 desalienta la modificación de aminoácidos que estén adyacentes de las CDRs. La Tabla 3 del D2 identifica las

posiciones de aminoácidos humanizados 17 y 18 como que componen la región FR2 del anticuerpo IPN002. La identificación del residuo 18 que hace el D2 como un componente de la región FR2 impide que la posición 17 sea adyacente a una CDR del IPN002 como sugiere el Examinador.

En consecuencia, el arte previo citado y los razonamientos del rechazo fallan en hacer que una persona versada en la materia pueda llegar al anticuerpo de la reivindicación 1 a partir del anticuerpo del D1 y el D2.

Un anticuerpo de acuerdo con las presentes reivindicaciones que tiene *estas 11 sustituciones específicas* da como resultado ventajas en cuanto a la afinidad, características de expresión, especificidad y potencia. La afirmación del Examinador con respecto a la optimización de “rutina” durante la humanización del anticuerpo demuestra un análisis retrospectivo inadecuado que utiliza la investigación exitosa del Solicitante, y falla en considerar la inmensa amplitud de posibilidades de sustituciones requeridas para alcanzar el anticuerpo de la presente invención a partir del D1.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** tiene actividad inventiva, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4545