

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 epítipo 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 epítipo 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 método de la reivindicación 18, en donde la expresión es por lo menos 11,3 microgramos por mL de medio de cultivo.

20. El método de la reivindicación 18, en donde la expresión es por lo menos 13,1 microgramos por mL de medio de cultivo.

21. El método de la reivindicación 18, en donde la expresión es por lo menos 13,4 microgramos por mL de medio de cultivo.

22. 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.

23. El vector de la reivindicación 22, en donde el vector es un vector de expresión.

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

25. La célula huésped aislada de la reivindicación 24, en donde la célula es una célula procariota o eucariota.

26. La célula huésped de la reivindicación 25, en donde la célula es una célula de mamífero.

27. Un método para producir un anticuerpo anti-tau, que comprende cultivar una célula de la reivindicación 26, produciendo de esta manera un anticuerpo anti-tau.

28. El método de la reivindicación 27, que además comprende aislar el anticuerpo anti-tau del medio de cultivo.

29. El método de la reivindicación 28, en donde la expresión es por lo menos 11,3 microgramos por mL de medio de cultivo.

30. El método de la reivindicación 28, en donde la expresión es por lo menos 13,1 microgramos por mL de medio de cultivo.

31. El método de la reivindicación 28, en donde la expresión es por lo menos 13,4 microgramos por mL de 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. 9543** notificado en agosto 6 de 2018 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 31 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones y además, se realizan las siguientes aclaraciones:

El Examinador objeta la reivindicación 4 por carecer de concisión. A este respecto, se pone de presente que la reivindicación 4 ha sido modificada eliminando el término “variantes”. Por lo tanto, la objeción formulada a dicha reivindicación se debe tener por superada.

Adicionalmente, se han adicionado al pliego reivindicatorio las nuevas reivindicaciones 12 a 31 las que se encuentran sustentadas en los párrafos 0013, 0015, 0022, 0075 y en la figura 3 de la descripción tal como fue originalmente presentada.

En vista de las modificaciones introducidas, se considera que las nuevas reivindicaciones cumplen con el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina y, por lo tanto, se solicita respetuosamente al examinador el retiro de sus objeciones.

2. Nivel inventivo

El Examinador objeta las reivindicaciones 1-11 porque carecen de nivel inventivo sobre los documentos D1 (WO2014008404) y D2 (WO2014028777). En particular, el Examinador señala que una persona experta en la materia seguiría los métodos de humanización de anticuerpos anti-Tau divulgados en el D2 para modificar un anticuerpo anti-Tau murino como se divulga en el documento D1 para alcanzar al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

A este respecto, mi representada desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador por las siguientes razones:

- No se habría podido arribar al anticuerpo anti-Tau mejorado como se reivindica en la reivindicación 1 a partir de la combinación de D1 y D2 sin un esfuerzo inventivo significativo por parte de la persona con conocimientos en la materia. La afirmación del Examinador de que los pasos inventivos efectuados por el Solicitante son simplemente una optimización "de rutina" no reconoce la alta imprevisibilidad en el arte del desarrollo de productos biológicos terapéuticos y demuestra un sesgo retrospectivo inapropiado deducido del éxito del Solicitante.
- No hay ningún indicio en el arte citado que lleve a una persona con conocimientos en la materia al anticuerpo anti-Tau mejorado de la reivindicación 1 de manera obvia. El anticuerpo reivindicado por el Solicitante contiene siete (7) y cuatro (4) diferencias de aminoácidos en comparación con la región variable de cadena ligera y la región variable de cadena pesada respectivamente, del anticuerpo murino HJ8.5 del D1 citado. No existe ninguna enseñanza en el arte citado que proporcione motivación alguna para que una persona con conocimientos en la materia incorpore esta cantidad específica de sustituciones de aminoácidos.
- Incluso si una persona con conocimientos en la materia hubiera sido motivada para modificar el anticuerpo HJ8.5 en once (11) ubicaciones distintas, el número de posibles combinaciones para lograrlo excede los 100 trillones (es decir, 19 posibilidades naturales de sustitución de aminoácidos en 11 posiciones: $19^{11} = 1,16 \times 10^{14}$). El arte citado no reduce este número de posibilidades de manera tal que el anticuerpo reivindicado por el Solicitante se torne obvio. El D2 en el párrafo [00169] discute el potencial del "diseño por computadora" para seleccionar residuos de aminoácidos para sustitución, pero esta divulgación es meramente una sugerencia de una herramienta y carece de cualquier explicación de qué aminoácidos deberían ser sustituidos o el motivo por el cual deberían ser sustituidos.
- En efecto, el D2 en el párrafo [00170] no se enseña preparar un anticuerpo humanizado como el que se reivindica (énfasis añadido):

“Los residuos que son "adyacentes a una región CDR" incluyen residuos de aminoácidos en posiciones inmediatamente adyacentes a una o más de las CDR en la secuencia primaria de la cadena de inmunoglobulina humanizada, por ejemplo, en posiciones inmediatamente adyacentes a una CDR según la definición de Kabat, o a una CDR según la definición de Chothia (ver, por ejemplo, Chothia y Lesk JMB 196: 901 (1987)). Estos aminoácidos son particularmente propensos a interactuar con los aminoácidos en las CDR y, si se eligen del aceptor, distorsionan las CDR donantes y reducen la afinidad. Asimismo, los aminoácidos adyacentes pueden interactuar directamente con el antígeno (Amit et al., Science, 233: 747 (1986)) y seleccionar estos aminoácidos del donante puede ser deseable para mantener todos los contactos del antígeno que proporcionan afinidad en el anticuerpo original.”

- La divulgación del D2 directamente se aleja de la invención del Solicitante porque el anticuerpo reivindicado presenta una sustitución en la posición adyacente a la CDR#1 de la región variable de cadena ligera. (Ver glutamina a ácido glutámico en la posición 17). Una persona con conocimientos en la materia que empieza en el anticuerpo HJ8.5 no llegaría al anticuerpo reivindicado después de leer el D2, al menos por esta razón. El hecho de que el Solicitante fuera capaz de lograr un anticuerpo anti-Tau humanizado que incorpora una sustitución de amida a ácido en una posición adyacente a una CDR y mantener a su vez la afinidad y la efectividad, fue sorprendente (ver, por ejemplo, el Ejemplo 7; Figuras 5, 6, 10 y 11).
- El éxito del Solicitante en desarrollar un anticuerpo anti-Tau humanizado que tiene un perfil de expresión, potencia, afinidad y especificidad ventajosos no disminuye la actividad inventiva. La acción oficial cierra de manera inadecuada la brecha entre el arte citado y la invención reivindicada al afirmar que la humanización es "de rutina". Sin embargo, tal caracterización se basa en el sesgo de una retrospectiva inapropiada deducida de la investigación exitosa del Solicitante y no considera una inmensa amplitud de posibilidades de sustituciones de aminoácidos requeridas para lograr el anticuerpo de la invención del Solicitante a partir del D1. Asimismo, el D2 citado se aleja directamente de la secuencia reivindicada por el Solicitante la cual, por lo tanto, no es obvia frente a la combinación citada. En vista de lo anterior, se solicita respetuosamente se reconsidere y retire el rechazo.

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. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Para el presente caso, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 31 reivindicaciones
- Comprobante de solicitud de segundo examen de patentabilidad

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



BANDEJA DE ENTRADA >

NC2016/0006053 - Patente PCT - Discutir el asunto

[Salir](#)

Información	Discusión						
NC2016/0006053	<table><tr><td>Título</td><td>Examen de Fondo Patente solicitado</td></tr><tr><td>Fecha de creación</td><td>30 nov 2018</td></tr><tr><td>Estado</td><td>Cerrado</td></tr></table>	Título	Examen de Fondo Patente solicitado	Fecha de creación	30 nov 2018	Estado	Cerrado
Título	Examen de Fondo Patente solicitado						
Fecha de creación	30 nov 2018						
Estado	Cerrado						
Patente PCT ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS	Mensajes creacionescastellanosyco - 30 nov 2018 El Examen de Fondo de la Patente es solicitado						
Requerimiento de Examen de Fondo							

Cra 13 No. 27-00 pisos 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 PBX: (571)5870000 . Call center: (57 1)5920400 Línea gratuita nacional 01800-910165
www.sic.gov.co . e-mail: contactenos@sic.gov.co . Bogotá D.C. - Colombia.

Política de privacidad | Política editorial | Créditos | Webmaster: contactenos@sic.gov.co :::: Todos los derechos reservados 2008 - 2018

Cerrar