

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 270 de 12 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

Señor
C2N DIAGNOSTICS LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/038002

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de junio de 2015.

PRIORIDADES: US 62/018,436 27 de junio de 2014.

US 62/080,903 17 de noviembre de 2014.

US 62/170,036 2 de junio de 2015.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 del radicado N° NC2016/0006053 del 04 de julio de 2019.

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).

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.

2. De la solicitud de patente

2.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2016/0006053 el 28 de diciembre de 2016, tituló la invención como: “ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “ANTICUERPO ANTI-TAU HUMANIZADO DERIVADO DEL ANTICUERPO MURINO HJ8.5”.



Oficio N° 270 de 12 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara ya que, se refiere a un anticuerpo anti-tau que pretende caracterizarse mediante sus secuencias para sus regiones de cadena ligera y pesada, sin embargo, se suministran como características técnicas esenciales, las secuencias para las regiones variables de la cadena ligera (VL) y la cadena pesada (VH) y no para dichas regiones completas, por lo que, las estructuras suministradas no corresponden con las regiones referidas en el enunciado. Se sugiere al solicitante señalar que las estructuras suministradas corresponden a las regiones variables de cadena ligera y pesada.
- Las reivindicaciones 10 a 12 no son claras ya que se refieren a una molécula aislada de ácido nucleico o a un vector que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica dos secuencias de aminoácidos que corresponden a la cadena ligera y pesada del anticuerpo anti-tau, sin embargo, las estructuras suministradas corresponden en realidad a las secuencias para las regiones variables de cadena ligera (VL) y pesada (VH) y no a las secuencias de las regiones completas, por lo que, las características técnicas suministradas no corresponden con lo referido en el preámbulo. Se sugiere al solicitante señalar en el preámbulo de las reivindicaciones que la molécula de ácido nucleico o el vector codifican las regiones variables de la cadena ligera y pesada del anticuerpo anti-tau.
- Las reivindicaciones 14 a 16 y 21 a 23 no son claras porque se refieren a células huésped que no son referidas en términos de una línea celular. Se sugiere al solicitante referir adecuadamente el objeto reclamado en el preámbulo de cada reivindicación.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de junio de 2014 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, 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"	20/Febrero/2014

El documento D1¹ divulga anticuerpos anti-tau y los métodos para producirlos (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga métodos para tratar una tauopatía que comprenden la administración de anticuerpos anti-Tau y formulaciones que comprenden dichos anticuerpos (Pág. 1, Resumen).

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

2 <https://patents.google.com/patent/WO2014028777A2/en?q=WO2014028777>

Oficio N° 270 de 12 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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 04 de julio de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un anticuerpo anti-tau monoclonal que comprende:	Un anticuerpo que se une específicamente a tau y reconoce un epítope 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 SEQ ID NO: 2; y una cadena pesada SEQ ID NO: 5	En donde el anticuerpo comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEQ D NO: 14 y SEQ ID NO: 15 (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]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una versión humanizada del anticuerpo murino HJ8.5 que se une específicamente a Tau y reconoce un epítope SEQ ID NO: 1 (DRKDQGGYTMHQD) (Pág. 102, Rev. 1), dicho anticuerpo comprende las secuencias para la región variable de cadena ligera SEQ D NO: 14 y para la región variable de cadena pesada 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, de acuerdo con lo esquematizado en las Figuras 1 y 2; dichas regiones variables SEQ ID NO: 2 y 5 están incluidas en las secuencias de la cadena ligera y pesada completas del anticuerpo SEQ ID NO: 18 y 13 de la solicitud.

El anticuerpo murino HJ8.5 del documento D1, se une a un epítope de Tau SEQ ID NO: 1, el cual tiene un 100% de identidad al epítope de Tau SEQ ID NO: 9 que se divulga en la solicitud, al cual se une el anticuerpo humanizado de SEQ ID NO: 2 y 5 de la solicitud como se evidencia en la Figura 3, en tanto que sus regiones variables de cadena ligera y pesada SEQ ID NO: 14 y 15, comprenden las CDR's SEQ ID NO: 16, 17, 18, 19, 20 y 21 (Pág. 26, Párr. [0084]), que tienen 100% de identidad con las secuencias resaltadas en negrilla dentro de las cadenas ligera y pesada SEQ ID NO: 2 y 5 de la solicitud (Figuras 1 y 2).

Adicionalmente el documento D1 incorpora las técnicas conocidas en el estado del arte para la humanización de anticuerpos que permiten obtener variantes humanizadas de anticuerpos murinos y los métodos para la producción de dichos anticuerpos (Pág. 45, Párr. [0127]) e incorpora también las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos (Pág. 18, Párr. [0062]) y agentes apropiados para la administración

Oficio N° 270 de 12 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

como portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables (Pág. 35, Párr. [0104]); también, se refiere a las moléculas de ácido nucleico derivadas de la célula huésped 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      DIVLTQSPDSLAVSLGERATISCRASQSVSTSRYSYIHWHYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
WO_2014_008404_14 DIVLTQSPAASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRYSYIHWHYQQKPGQPPKLLIKYASNLES
*****
SEQ_ID_NO_2      GVPSRFSGSGSGTDFTLNIHPLEPEDFATYYCHHSWEIPLTFGQGTKLEIK
WO_2014_008404_14 GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPLEEEDAATYYCHHSWEIPLTFGAGTKLEIK
*****
```

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 las CDR's de unión al epítipo de Tau.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_5      EVKVVESGGGLVQPGGSMKLSCVVSGFTFSNYWNWVRQAPGKGLEWVAQIRLKSDNYAT
WO_2014_008404_15 EVKVEESGGGLVQPGGSMKLSCVVSGFTFSNYWNWVRQSPEKGLEWVAQIRLKSDNYAT
****
SEQ_ID_NO_5      HYEESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDSGIYYCTNWEDYWGQGTTTVSSASTKG
WO_2014_008404_15 HYEESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDSGIYYCTNWEDYWGQGTTTVSS-----
*****
SEQ_ID_NO_5      PSVF
WO_2014_008404_15 ----
```

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 epítipo de Tau.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_9      ---DQGGYT---
WO_2014_008404_1 DRKDQGGYTMHQD
*****
```

Figura 3: Alineamiento entre el epítipo de Tau de la solicitud SEQ ID NO: 9 y el epítipo de Tau del documento D1 (WO_2014_008404_1).

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 comprende cinco sustituciones no sinónimas: D9A, E17Q, S64A, P84E, Q104A (Figura 1, resaltado amarillo) y dos sustituciones sinónimas: F87A e I110L (Figura 1, resaltado verde) difiriendo en un 5% y la cadena variable pesada comprende tres sustituciones no sinónimas: V5E, A40S, G42E (Figura 2, resaltado amarillo) y una sustitución sinónima: V101L (Figura 2, resaltado verde) difiriendo en un 3%.

El efecto técnico asociado a las mutaciones en las regiones marco del anticuerpo de la solicitud es la obtención de un anticuerpo adecuado para el tratamiento de Tautopatías humanas.

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

Oficio N° 270 de 12 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a métodos para la modificación de las regiones marco de anticuerpos anti-Tau que conllevan 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]), así como variantes de dicho anti-Tau humanizadas que comprenden en las regiones marco 1 y 2 de la cadena pesada, una sustitución por Alanina (A) en la posición 40 y una sustitución por Glicina (G) en la posición 42 (Pág. 38, Tabla 2) que corresponden con las respectivas sustituciones resaltadas en amarillo dentro de la SEQ ID NO: 5 de la solicitud (Figura 2), así como también menciona modalidades de dicho anticuerpo que pueden comprender la sustitución S241P en su región bisagra y pueden comprender un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 (Pág. 2, Párr. [0008]), dichos anticuerpos humanizados presentan constantes de disociación KD el rango de 42,6 pM y 21,20 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+/- 0,26µM (Pág. 103, Tabla 13).

En consecuencia, corresponde al que hacer de la persona del oficio normalmente versada emplear métodos conocidos en el estado del arte para la humanización de anticuerpos anti-Tau como los divulgados en el documento D2, para modificar anticuerpos murinos como el anticuerpo anti-Tau HJ8.5 divulgado en el documento D1 o alguna de sus variantes, llegando así, al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 25 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014008404	1 a 25	Nivel Inventivo
D2	WO2014028777	1 a 25	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

Oficio N° 270 de 12 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 270 de 12 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2016/0006053		1°		2°		3°		Revoca	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2015/038002		26 de junio de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
27 de junio de 2014				X					
Solicitante									
C2N DIAGNOSTICS LLC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 25					
Palabras clave utilizadas				TAU, ANTIBOD[Y, IES], 1 AND 2, TAUTOPATY, HUMANIZED					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 38/00, A61K 39/00, C12N 5/16				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
SIPI	CO11147439	31/10/2011	-	-				A	
	CO13089514	05/04/2013	-	-					
	CO14134449	07/06/2014	-	-					
	CO15047207	02/03/2015	-	-					
	CO15239536	08/10/2015	-	-					
	CO16149544	08/06/2016	-	-					
ISA USPTO	US2006251645	09/11/2006	-	-				A	
	US2010047257	25/02/2010	-	-					
	US2011250213	13/10/2011	-	-					
	US2011271358	03/11/2011	-	-					
	US2013295021	07/11/2013	-	-					
EPO	WO2014008404	09/01/2014	1-25/ SEQ ID NO: 2 SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 14 (93,7%) SEQ ID NO: 15 (96,5%) (Pág. 102, Rev. 1), (Pág. 102, Rev. 2), (Pág. 102, Rev. 2), (Pág. 86, Párr. [0084]), (Pág. 45, Párr. [0127]), (Pág. 18, Párr. [0062]), (Pág. 35, Párr. [0104]); (Pág. 26 y 27, Párr. [0085]).				Y	
	US2013136735	30/05/2013	-	-				A	
	Yanamandra K. et al., 2013.	16/10/2013	-	-					
EPOQUENET	WO2014028777	20/02/2014	1-25	(Pág. 29, Párr. [00167]), (Pág. 30, Párr. [00168-169]), (Pág. 90, Párr. [00450]), (Pág. 2, Párr. [0008]),				Y	

Oficio N° 270 de 12 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2016/0006053

				(Pág. 87, Párr. [00428]), (Pág. 103, Tabla 13).	
	US5492812	20/02/1996	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Yanamandra, K., Kfoury, N., Jiang, H., Mahan, T. E., Ma, S., Maloney, S. E., Wozniak, D. F., Diamond, M. I., & Holtzman, D. M. (2013). Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding <i>in vitro</i> markedly decrease pathology and improve cognition in vivo. <i>Neuron</i> , 80(2), 402–414. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.046			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 24/11/2020					
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO					