

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 HUMANIZADOS QUE SE UNEN A TAU” (nuevo título).

Solicitante: **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. 270** notificado el **16 de marzo de 2021**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

Teniendo en cuenta las observaciones del Examinador, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera: **“ANTICUERPOS HUMANIZADOS QUE SE UNEN A TAU”**, el cual cumple con lo requerido en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486. El nuevo título cumple con lo requerido y por lo tanto, se debe tener por superada la objeción formulada a este respecto.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con el Examinador, las reivindicaciones no cumplen con el requisito de claridad y específicamente, señala lo siguiente:

- *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 suministrada 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 antitau.*
- *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.*

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 3 reivindicaciones y se pone de presente lo siguiente:

Con respecto a la reivindicación 1 y al alcance de dicha reivindicación, se pone de presente que tal como se encuentra redactada no pretende definir al anticuerpo mediante las secuencias completas de sus cadenas pesada y liviana. Además, se aclara que tampoco es correcto lo que señala el Examinador sobre que “suministran como características técnicas esenciales, las secuencias para las regiones variables de la cadena ligera (VL) y la cadena pesada (VH)”. Por ejemplo, la SEQ ID NO: 5 contiene algunos residuos de aminoácido que corresponden a la cadena pesada. De tal manera que, respetuosamente se señala que la reivindicación 1 es clara tal como se encuentra redactada, como se demuestra a continuación:

- En primer lugar, el Solicitante desea hacer notar que la reivindicación 1 define al anticuerpo reivindicado por secuencias que incluyen a las 6 CDRs, tal como lo

requiere la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad en la sección 5.2.1.2.5.

- En segundo lugar, la reivindicación 1 utiliza el término “comprende” en lugar de “consiste”. El término “comprende” es un término abierto que implica que la cadena pesada o liviana del anticuerpo reivindicado puede comprender, además de las SEQ ID NOs: 5 y 2, aminoácidos adicionales que forman parte de las mismas. Para una explicación clara de la interpretación del término “comprende” se hace énfasis en los lineamientos de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad en la sección 2.6.5.2. Por lo tanto, la reivindicación 1 es clara tal como se encuentra redactada.
- Las reivindicaciones 10, 12, 14-16 y 21-23 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio sin que esto represente una renuncia a la materia de fondo. Por lo tanto, las objeciones formuladas a las mismas se deben tener por superadas.

En vista de las aclaraciones y las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, este nuevo pliego reivindicatorio es claro y conciso, y cuenta con el soporte respectivo de la descripción y en consecuencia, la objeción formulada por falta de claridad de las reivindicaciones se debe tener por superada.

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

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta 7 de febrero de 2017. Se han citado los siguientes documentos:

Item	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2014008404	“Antibodies to TAU”	09/Enero/2014
D2	WO2014028777	7 “Methods of treating a tauopathy”	20/Febrero/2014

4. **Nivel Inventivo**

De acuerdo con el Examinador, 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 que no tiene nivel inventivo. Asimismo, el Examinador concluye que las reivindicaciones dependientes 2 a 25 tampoco cumplen

con el requisito de nivel inventivo. A este respecto, respetuosamente se pone de presente que no se comparte la opinión del Examinador por las siguientes razones:

4.1 Problema Técnico Resuelto

Las reivindicaciones modificadas están dirigidas a anticuerpos que comprenden los dominios variables de cadena ligera y pesada de un anticuerpo anti-tau. Este anticuerpo se identifica como el anticuerpo C2N-8E12 de los Ejemplos de la presente solicitud.

En la presente solicitud de patente, los inventores generaron y caracterizaron inicialmente cuatro dominios variables de la cadena pesada humanizada (VH1-4) y cuatro dominios de cadena ligera humanizada (VK1-4) dirigidos contra la proteína hTau (véase el Ejemplo 1 y la Tabla B-1 de la solicitud presentada). Desde este punto de partida, se evaluaron los niveles de expresión de anticuerpos humanizados que comprenden las diferentes combinaciones de cadenas pesadas (VH) y ligeras (VK) (véase la Figura 3 de la solicitud presentada), al igual que la potencia (IC50) de las diversas combinaciones VH/VK (Figura 4 de la solicitud presentada).

Los inventores también caracterizaron los anticuerpos humanizados en términos de afinidad de unión y especificidad de unión para hTau (véanse, por ejemplo, las Figuras 5, 6, 10 y 11 de la solicitud presentada). Se demostró que el anticuerpo altamente eficaz designado como C2N-8E12 se une específicamente a Tau en CSF de sujetos humanos con tauopatías (véase el Ejemplo 7 y la Figura 11).

El problema técnico objetivo resuelto por la presente invención es por lo tanto la provisión de un anticuerpo anti-tau humanizado mejorado, no simplemente la provisión de cualquier anticuerpo humanizado derivado del anticuerpo HJ8.5 murino. Los efectos técnicos demostrados por el anticuerpo C2N-8E12 ejemplifican estas mejoras.

4.2 Diferencias de Aminoácidos Entre la Invención Reivindicada y el Anticuerpo Citado

Como se discutió en la acción oficial, D1 describe un anticuerpo anti-tau HJ8.5 que tiene once (11) diferencias de aminoácidos con el anticuerpo reivindicado. Siete (7) de estas diferencias ocurren en la región variable de la cadena ligera y cuatro (4) diferencias ocurren en la región variable de la cadena pesada.

4.3 No Hay Motivación para Combinar las Referencias Citadas

En la Resolución 29658, Parte 3.6 se ha concluido que D2 no sugiere ni proporciona una motivación razonable para combinar sus enseñanzas con las de D1 para resolver el supuesto problema técnico. Para apoyar esta conclusión, se realizaron alineamientos utilizando la herramienta CLUSTAL de la SEQ ID NO: 2 reivindicada con las SEQ ID NOS: 13 y 15 del D2, y de la SEQ ID NO: 5 reivindicada con las SEQ ID NO: 14 y 16 del D2 (ver FIGs 3 y 4 de la Resolución No. 29658, respectivamente).

A partir de sus alineamientos, su Despacho reconoció que las regiones variables de cadena pesada y liviana de los anticuerpos reivindicados difieren significativamente en las regiones de marco con respecto al anticuerpo IPN002 del D2. En el Oficio No.270 no se pone de presente una justificación motivada para que una persona versada en la materia transfiera cualquier mutación diferente a la región marco del anticuerpo IPN002 del D2 a la región de marco del anticuerpo HJ8.5, tal como lo reconoce esta misma Oficina en la mencionada Resolución.

D2 analiza en los párrafos [00167] - [00169] la humanización de las regiones marco para reducir el riesgo de respuestas de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) y el potencial de "modelado por computadora". Sin embargo, esta divulgación es simplemente una sugerencia de un problema y una herramienta, y carece de cualquier explicación sobre qué aminoácidos deben sustituirse, o cualquier razonamiento por qué. También enfatiza la imprevisibilidad de la humanización del anticuerpo murino, describiendo en el párrafo [00168] que la "yuxtaposición no natural" de regiones CDR murinas con estructuras humanas podría conducir a la pérdida de afinidad de unión. De modo que, incluso si una persona versada en la materia hubiera estado motivada a modificar la región variable del anticuerpo HJ8.5 en once (11) ubicaciones distintas, el número de combinaciones posibles para lograr esto excede los 100 billones (es decir, 19 posibilidades de sustitución de aminoácidos naturales en 11 posiciones: $19^{11} = 1,16 \times 10^{14}$). Dado que el arte previo citado tampoco hace obvio ningún número de posición de residuo específico, el número real de posibilidades de combinación se vuelve difícil de deducir.

El arte previo citado y las razones del rechazo no reducen este número de posibilidades de una manera que haga obvias las secuencias de anticuerpos reivindicadas en la presente solicitud de patente. Sin enseñanzas directas en el arte previo de las sustituciones presentes en las SEQ ID NOs: 2 y 5, la afirmación del Examinador de que las secuencias de aminoácidos del anticuerpo reivindicado son obvias demuestra claramente un sesgo retrospectivo incorrectamente obtenido a partir de la investigación y el desarrollo exitoso del Solicitante. El punto de vista del

Examinador no tiene en cuenta la inmensa variedad de posibles sustituciones de aminoácidos necesarias para llegar al anticuerpo reivindicado del anticuerpo HJ8.5 de D1, así como la imprevisibilidad de la técnica como se discute en el D2.

El Examinador cita la Tabla 2 de D2 como supuestamente enseñando alanina y glicina como posibles aminoácidos para las posiciones 40 y 42, respectivamente, en la región variable de la cadena pesada del anticuerpo reivindicado. Sin embargo, la Tabla 2 del D2 se refiere a las mutaciones T40A y D42G, y no a las mutaciones S40A y E42G del anticuerpo reivindicado por el Solicitante. El anticuerpo IPN002 del D2 se une a un epítipo diferente al del anticuerpo anti-tau reivindicado (ver D2, Ejemplo 18 y FIG.40), y cuando esto se tiene en cuenta junto con las diferencias de las regiones marco ya reconocidas por esta Oficina, queda claro que no hay nada en D2 que sugiera que sus mutaciones T40A y D42G serían predictivas de la actividad de las sustituciones S40A y E42G de la presente solicitud.

El Examinador omite notablemente la Tabla 3 de D2, la cual está dirigida a secuencias variantes de cadena liviana (es decir, la cadena de anticuerpo que tiene la mayoría de las diferencias de aminoácidos frente al arte previo citado). Sin embargo, la Tabla 3 del D2 no describe ninguna de las siete (7) diferencias de sustituciones de aminoácidos específicas entre la SEQ ID NO: 2 reivindicada y la SEQ ID NO: 14 de D1.

Como reconoce esta Oficina en la Parte 3.6 de la Resolución 29658, las enseñanzas combinadas de D1 y D2 no anticipan las características técnicas estructurales de la materia de la reivindicación 1 o su efecto técnico atribuible, y el objeto reivindicado no es obvio a la luz de sus enseñanzas por si solas o combinadas.

4.4 D2 Enseña a Alejarse de la Invención Reivindicada

El anticuerpo reivindicado presenta una sustitución en una posición adyacente a la CDR#1 de la región variable de cadena ligera. (Ver glutamina a ácido glutámico en la posición 17). Sin embargo, la divulgación de D2 enseña directamente a alejarse de las sustituciones adyacentes a una CDR, indicando en el párrafo [00170] que (énfasis agregado):

“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 las posiciones inmediatamente adyacentes a una CDR definida según Kabat, o una CDR

definida según Chothia (véase, por ejemplo, Chothia y Lesk JMB 196: 901 (1987)). Es particularmente probable que estos aminoácidos interactúen con los aminoácidos de las CDR y, si se eligen del aceptor, distorsionen las CDR del donante y reduzcan la afinidad. Además, los aminoácidos adyacentes pueden interactuar directamente con el antígeno (Amit et al., Science, 233: 747 (1986)) y puede ser deseable seleccionar estos aminoácidos del donante para mantener todos los contactos con el antígeno que proporcionan afinidad en el anticuerpo original.”

Una persona versada en la materia, partiendo del anticuerpo HJ8.5, no hubiese llegado al anticuerpo reivindicado luego de leer el D2, al menos por esta razón. Una persona versada en la materia tampoco hubiese tenido expectativas de éxito de producir un anticuerpo anti-tau humanizado incorporando las sustituciones amídicas o acídicas en una posición adyacente a una CDR, y manteniendo la afinidad, efectividad, y alta expresión, como se ha demostrado para la presente invención (ver, por ejemplo, el Ejemplo 7 y las Figuras 3, 5, 6, 10 y 11).

4.5 La Invención Reivindicada Demuestra Efectos Técnicos Ventajosos

Como se muestra en el Ejemplo 2 y la Fig. 5 de la solicitud presentada, el anticuerpo reivindicado logra una cinética de unión diferente, incluso en comparación con un anticuerpo monoclonal quimérico basado en el anticuerpo HJ8.5. En particular, el Ejemplo 2 utiliza la resonancia de plasmón superficial (SPR) para ensayar la interacción de unión de la proteína Tau-412 humana recombinante con anticuerpos anti-tau humanizados frente a la del HJ8.5 quimérico, que comprende las secuencias VL y VH del anticuerpo HJ8.5 murino y, por lo tanto, sirve como un comparador representativo de ese anticuerpo murino. La SPR permite parametrizar la constante de velocidad de asociación de un complejo macromolecular (K_a) y su constante de velocidad de disociación (K_d), y luego calcular la constante de disociación de equilibrio del complejo (K_D) tomando la relación de estos dos parámetros cinéticos observados. Debido a que la K_D es una relación, un amplio rango de valores de K_a y K_d pueden dar como resultado la misma K_D . Como se muestra en la FIG.5, la pareja VK2/VH1 que representa al anticuerpo reivindicado tiene un valor de K_D similar al HJ8.5 quimérico, pero tiene diferentes constantes de velocidad subyacentes.

La constante de velocidad de disociación más lenta de la pareja VK2/VH1 significa que el anticuerpo C2N-8E12 permanece unido a Tau-412 humana durante un período de tiempo más largo en comparación con un complejo similar que involucra el HJ8.5 quimérico. La diana tau humana es una proteína soluble intrínsecamente desordenada y, por lo tanto, la mejora demostrada en la estabilidad del complejo unido es particularmente ventajosa. La velocidad de disociación más lenta mejora la capacidad

del anticuerpo reivindicado para bloquear la agregación de tau humana. Este resultado sorprendente hace que el anticuerpo reivindicado sea particularmente prometedor para el tratamiento de las taupatías. No hay forma de que tal mejora asociada con las secuencias de aminoácidos humanizadas hubiera sido previsible por la persona experta en la materia en base a una comprensión general de las técnicas de humanización para anticuerpos.

Además, los anticuerpos reivindicados tienen un perfil de expresión particularmente favorable en comparación con otros anticuerpos anti-tau humanizados, incluso entre otros anticuerpos humanizados desarrollados a partir del anticuerpo anti-tau murino HJ8.5. Como se demostró en el Ejemplo 1, el nivel de expresión transiente de anticuerpos que tienen diferentes pares de VK y VH humanizadas es muy variable (véase la Figura 3). De las 16 combinaciones de anticuerpos humanizados probados, el par VK2/VH1 reivindicado se identificó como una de las seis combinaciones de "mejor expresión" (por ejemplo, 13,4 µg/ml y 13,1 µg/ml). Esta expresión favorable fue sorprendente y es una propiedad ventajosa del anticuerpo reivindicado sobre formas humanizadas alternativas.

5. Conclusión

Ninguna de las referencias citadas describe o sugiere un anticuerpo que comprende las secuencias VK2/VH1 como se establece en las SEQ ID NOs: 2 y 5. Un experto en la técnica que posea el anticuerpo HJ8.5 no hubiese tenido motivación alguna para combinar las enseñanzas del D2 (como lo reconoció esta misma Oficina en la Resolución Nro. 29658). Además, el D2 enseña directamente a alejarse de ciertas sustituciones sugeridas por el Examinador en la acción oficial

El anticuerpo reivindicado logra una afinidad, características de expresión, especificidad y potencia ventajosas. Estas propiedades, incluyendo la cinética de unión mejorada y el perfil de expresión favorable exhibido por el anticuerpo actualmente reivindicado, no habrían sido obvias para la persona experta en base a la enseñanza del D1, o su combinación con el D2.

Así entonces, a partir de los argumentos técnicos arriba señalados es claro que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 por si solos o combinados no es posible obtener la invención reivindicada en la presente solicitud de patente de manera obvia u evidente y en consecuencia, se debe tener como inventivo el anticuerpo anti-tau monoclonal objeto de protección en la presente solicitud.

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

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

Se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad. Se anexa comprobante.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por tres (3) reivindicaciones
- Recibo de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad y por concepto de modificaciones voluntarias

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

RESPUESTA EXAMEN DE FONDO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0006053 Recibo: 21-59569 Fecha: 27/05/2021	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO CC: 39.779.654 Pago PSE No: 540882 CUS: 1002562620
--	--

Patente PCT
ANTICUERPO ANTI-TAU HUMANIZADO DERIVADO DEL ANTICUERPO MURINO HJ8.5

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 171,500	\$ 171,500
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,160,500	\$ 1,160,500
TOTAL					\$ 1,332,000

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 IgG4 humano que contiene la mutación de estabilización de bisagra S241P.
3. Un anticuerpo anti-tau monoclonal aislado que comprende:
una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, y
una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13.