

Doctora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2021/0007370

Solicitante: PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

Nuevo Título: "ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS"

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Carrera 7C No. 138-19

Oficina 901 Bogotá D.C.

Colombia

NIT 900.367.556-3

Cel: +57 320 3340887

Tel: +57 60 1 309 9955

Tel: +57 60 1 805 1166

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 3383

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. REIVINDICACIONES

1.1. Reivindicación 1 – Términos no limitativos

En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora respecto a la falta de claridad de la reivindicación 1 por la presencia del término "*opcionalmente*", la solicitante elimina el término objetado.

1.2. Reivindicación 1 – Incoherencia

La Examinadora objeta que la reivindicación 1 no es clara porque, se refiere a un anticuerpo que presenta modificaciones en las posiciones 28, 54, 56 y 58 en la cadena pesada y, opcionalmente, modificaciones en las posiciones 24, 20, 23, 38, 75, 56, 58, 24, 37, 83, 86, 100 o 106 de la cadena ligera, pero, las secuencias suministradas tienen una longitud máxima de 17 residuos de aminoácidos por lo que, dicha caracterización resulta incoherente con relación a las estructuras de referencia e incluye modificaciones en posiciones que no se encuentran dentro de las secuencias de referencia suministradas.

La solicitante argumenta que las modificaciones en las posiciones 28, 54, 56 y 58 en la cadena

pesada y, las modificaciones en las posiciones 24, 20, 23, 38, 75, 56, 58, 24, 37, 83, 86, 100 o 106 de la cadena ligera de la reivindicación 1 hacen referencia a **posiciones de aminoácidos de Kabat específicas** y no a posiciones dentro de las SEQ ID reclamadas para los CDRs.

Adicionalmente, la solicitante ha modificado la reivindicación 1 para especificar un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno que se une específicamente a tau humana, que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende **el compuesto de Kabat/Chothia CDR-H1** que comprende la SEQ ID NO: 8, **Kabat CDR-H2** que comprende la SEQ ID NO: 9, y **Kabat CDR-H3** que comprende la secuencia LDF, donde la posición Kabat H28 es N o T, la posición Kabat H54 es N o D, la posición Kabat H56 es D o E, y la posición Kabat H58 es V o I, y una región variable de cadena ligera madura que comprende **Kabat CDR-L1** que comprende la SEQ ID NO: 12, **Kabat CDR-L2** que comprende la SEQ ID NO: 13 y **Kabat CDR-L3** que comprende la SEQ ID NO: 14, donde la posición Kabat L24 es K o R, en donde la posición Kabat H1 es Q, la posición Kabat H5 es Q, la posición Kabat H11 es L, la posición Kabat H20 es L, la posición Kabat H23 es T, la posición Kabat H38 es K, la posición Kabat H75 es S, la posición Kabat H56 es E, la posición Kabat H58 es I, la posición Kabat L10 es T, la posición Kabat L17 es E, la posición Kabat L37 es Q, la posición Kabat L83 es L, la posición Kabat L86 es H, la posición Kabat L100 es A o Q, y la posición Kabat L106 es L.

Con la reorganización de la reivindicación 1, es claro que las modificaciones se refieren a las modificaciones en las posiciones Kabat específicas y no a posiciones dentro de la secuencia, con lo cual, esta observación de falta de claridad debe retirarse. Similar modificación se efectuó en la reivindicación 2.

1.3. Reivindicación 1 – Errores tipográficos

En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora sobre los errores tipográficos que presenta la reivindicación 1, en donde se refiere dos veces a la sustitución L24 por R, la solicitante elimina la expresión “la posición Kabat L24 es R” de la reivindicación 1 para superar la presente objeción.

1.4. Reivindicaciones 3, 4 y 5– Concisión

En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora sobre la falta de concisión en las reivindicaciones 3, 4, y 5 por reclamar la misma materia ya reflejada mediante las mismas características técnicas en la reivindicación 2, la solicitante elimina las reivindicaciones 3, 4 y 5.

1.5. Reivindicación 11 – Errores de redacción

En respuesta a la observación de la Examinadora acerca de que la expresión “en donde el isotipo de anticuerpo es IgG1 humana” en la reivindicación 11 es incoherente, ya que las reivindicaciones 1 a 10 no se refieren a isotipos de anticuerpos; la solicitante modifica la expresión “el isotipo de anticuerpo es IgG1 humana” por “el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno tiene un isotipo IgG1 humana”, con el fin

de dar coherencia a la reivindicación 11.
Similar modificación se hizo en la reivindicación 17.

1.6. Reivindicaciones 13 y 16 – Resultados a alcanzar

En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora referida a la presencia de expresiones que son resultados a alcanzar en las reivindicaciones 13 y 16, y que no definen la región o modificación señalada, la solicitante elimina las reivindicaciones 13 y 16.

1.7. Reivindicación 14 – Errores de dependencia

En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora respecto a que la reivindicación 14 no es clara porque presenta errores tipográficos, la solicitante modifica el preámbulo de la reivindicación 14 (nueva reivindicación 10), para corregir su dependencia únicamente a la “reivindicación 9”.

1.8. Se presenta pago por modificación de reivindicaciones en trámite. El nuevo capítulo reivindicatorio que ahora se propone contiene 19 reivindicaciones y, por lo tanto, no se presenta el pago de reivindicaciones adicionales, teniendo en cuenta que disminuyeron.

2. LISTADO DE SECUENCIAS

La Examinadora menciona que, no todas las secuencias incluidas o referidas en la descripción y/o capítulo reivindicatorio se encuentran presentadas bajo el formato del estándar ST25 ya que, por ejemplo, la SEQ ID NO: 10 no se encuentra incluida en el archivo del listado de secuencias.

La solicitante presenta un listado de secuencias completo que incluye específicamente las SEQ ID NOs: 10, 65 y 69 descritas en la descripción en los párrafos [0432], [0487] y [0491], respectivamente.

3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso el nivel inventivo (reivindicaciones 4 a 24) y la novedad (reivindicaciones 1 a 3) del objeto de la solicitud se encuentran afectados por lo divulgado en el siguiente documento:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2017191560	“Antibodies recognizing tau”	09 de noviembre de 2017

3.1. NOVEDAD

3.1.1. La Examinadora realiza el siguiente análisis con respecto a la novedad de la reivindicación 1 frente al documento D1:

“Teniendo en cuenta que, las SEQ ID NO: 7 y 11 son 94% y 98% respectivamente idénticas a las SEQ ID NO: 76 y 83 de la solicitud como se evidencia en los alineamientos N° 1 y 2 y comprenden las seis CDR’s SEQ ID NO: 8 a 10 y 12 a 14 representadas en letras rojas y azules y, particularmente, la cadena pesada SEQ ID NO: 76 comprende las mutaciones N28, N54, D56 y V58 de acuerdo con la numeración Kabat como se resalta en verde; se concluye que, la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
SEQ_ID_NO_76	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFIKDYYLHWVKQRPEQGLEWIGWIDPEGTTVY	60
WO_2017_191560_A1_7	EVQLQQSGADLVRPGALVKLSCKASGFIKDYYLHWVRQRPEQGLEWIGWIDPEGTTVY	60
	:*****:*.*** *****.*****:*****	
SEQ_ID_NO_76	DPKFQGGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYFCSTLDFWGQGTTLTVSS	112
WO_2017_191560_A1_7	DPKFQGGKATITADTSSNTAYLQLGSLTSEDYAVYFCSTLDFWGQGTTLTVSS	112
	*****.*****	

Alineamiento N° 1: Entre la cadena pesada del anticuerpo anti-Tau SEQ ID NO: 76 de la solicitud y la cadena pesada del anticuerpo anti-Tau del anticuerpo SEQ ID NO: 7 del documento D1. Se evidencia un 100% de identidad entre las tres CDR’s SEQ ID NO: 8 a 10 resaltadas en rojo.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
SEQ_ID_NO_83	DVVMQTPLTSLTIGQPASISCKSSQSLSDSGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLD	60
WO_2017_191560_A1_11	DVVMQTPLTSLTIGQPASISCKSSQSLSDSGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLD	60

SEQ_ID_NO_83	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVHYCWQGTTHFPYTFGAGTKLELKR	113
WO_2017_191560_A1_11	SGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYCWQGTTHFPYT-----	100
	*****.*****	

Alineamiento N° 2: Entre la cadena ligera del anticuerpo anti-Tau SEQ ID NO: 83 de la solicitud y la cadena ligera del anticuerpo anti-Tau del anticuerpo SEQ ID NO: 11 del documento D1. Se evidencia un 100% de identidad entre las tres CDR’s SEQ ID NO: 12 a 14 resaltadas en azul

Adicionalmente D1 menciona que las tres CDR’s de las cadenas pesadas SEQ ID NO: 8, 9 y 10 y las tres CDR’s de las cadenas ligeras SEQ ID NO: 12, 13 y 14 como se definen mediante su numeración Kabat/Chothia pueden comprender una posición H27 sustituida por F o Y, H28 sustituida por N o T, H29 sustituida por I o F, H30 sustituida por K o T, H51 sustituida por I o V, H54 sustituida por N o D, H60 sustituida por D o A, H61 sustituida por P o E y H102 sustituida por F o Y (Págs. 142 y 143, Reiv. 9), en donde la CDR-H1 SEQ ID NO: 86 de la solicitud corresponde a la opción SEQ ID NO: 8 con la posición H29 sustituida por F sobre la cadena pesada SEQ ID NO: 76.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 3 tampoco cumplen con el requisito de novedad.”

3.2. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD

3.2.1. La novedad se define mediante el artículo 16 de la Decisión 486 de la siguiente manera:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. (...)”.

3.2.2. La Examinadora objeta la novedad de las reivindicaciones 1 a 3 debido al documento D1 (WO 2017/191560). La solicitante resalta que las divulgaciones generales del estado de la técnica no afectan lo específico de la solicitud, por cuanto las reivindicaciones 1 y 2 se han modificado para enumerar más claramente el conjunto de las 6 secuencias de CDR que no se describen en el documento D1, por lo tanto, se solicita amablemente que se retire el rechazo por falta de novedad aplicado a la reivindicación 1 y su reivindicación dependiente 2.

3.2.3. La reivindicación 3 ha sido eliminada.

3.2.4. Dado que la invención comprende características que no se encuentran divulgadas en el estado de la técnica del documento D1, se puede afirmar que la solicitud cumple con el requisito de novedad.

3.3. NIVEL INVENTIVO

3.3.1. La Examinadora realiza el siguiente análisis con respecto al nivel inventivo de la reivindicación 4 frente al documento D1:

“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4, ya que divulga un anticuerpo anti-Tau que comprende las tres CDR’s de cadena pesada y las tres CDR’s de cadena ligera del anticuerpo monoclonal 3D6 que comprende una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 11 (Pág. 142, Reivs. 3 y 4), en donde las tres CDR’s de la cadena pesada SEQ ID NO: 8, 9 y 10 y las tres CDR’s de la cadena ligera SEQ ID NO: 12, 13 y 14 como se definen mediante su numeración Kabat/Chothia pueden comprender una posición H27 sustituida por F o Y, H28 sustituida por N o T, H29 sustituida por I o F, H30 sustituida por K o T, H51 sustituida por I o V, H54 sustituida por N o D, H60 sustituida por D o A, H61 sustituida por P o E y H102 sustituida por F o Y (Págs. 142 y 143, Reiv. 9), en donde la CDR-H1 SEQ ID NO: 86 de la solicitud corresponde a la opción SEQ ID NO: 8 con la posición H29 sustituida por F sobre la cadena pesada SEQ ID NO: 76.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 4 y el anticuerpo divulgado en el documento D1, consiste en que el anticuerpo anti-Tau de la solicitud comprende una CDR-H2 SEQ ID NO: 92 que comprende un aminoácido E56.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la diferencia porque: (i) dicha modificación se refiere como E56 en la reivindicación independiente que corresponde a la numeración Kabat la cual es válida para la región variable de cadena pesada pero, resulta incoherente con relación a las CDR’s que son secuencias cortas con máximo 17 residuos de aminoácidos y, porque, (ii) de acuerdo con las pruebas técnicas, dicha

modificación no tiene un efecto significativo sobre la afinidad de unión y/o la estabilidad de la molécula ya que, allí es claro que dicho efecto está asociado a conjuntos de sustituciones de aminoácidos específicas que se encuentran en diferentes dominios estructurales de la cadena pesada y ligera del anticuerpo, que corresponden no solo a las CDR's sino también a las regiones marco (Págs. 90 a 125).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-Tau conocido en el documento D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a variantes humanizadas del anticuerpo 3D6 que fueron diseñadas con base en estructuras canónicas para las regiones variables depositadas en la base de datos PDB que cumplieran el requisito de retener la misma estructura canónica para los bucles de 3D6 mediante la regla INN 2015 de humanización y a través de una búsqueda en la base de datos IMGT que permitiera la selección de regiones marco adecuadas en las cuales insertar las CDR's murinas. A través de dicho proceso, se obtuvieron 17 variantes de regiones variables de cadena pesada humanizadas y 4 variantes de cadena ligera humanizadas que tenían diferentes permutaciones y sustituciones (Págs. 91 a 95, Ej. 3, Párrs. [0350] –[0357]). Dichas moléculas mostraban una afinidad de unión comparable a Tau comparada con los anticuerpos quiméricos (Pág. 131, Párr. [0419]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia emplearía un proceso de humanización del anticuerpo 3D6 como el del documento D1 para obtener variantes humanizadas de las cadenas ligera y pesada como las allí divulgadas y, llegaría así, al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la molécula es un anticuerpo completo o es un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de cadena sencilla, un Fab o un Fab'2 (Pág. 162, Reivs. 174 y 176), que tiene isotipo IgG1 (Pág. 163, Reiv. 178) y en el cual las cadenas ligeras y pesadas están fusionadas a cadenas constantes que tienen unión reducida a Fcγ con relación a las cadenas constantes de origen natural (Pág. 163, Reiv, 180).

D1 menciona además, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo antiTau, un ácido nucleico que codifica la cadena ligera y/o pesada del anticuerpo, un vector de expresión recombinante que comprende el ácido nucleico, una célula huésped transformada con el vector, un método para humanizar el anticuerpo que comprende seleccionar uno o más anticuerpos aceptores, identificar los residuos de aminoácidos del anticuerpo murino a ser retenidos, sintetizar el ácido nucleico que codifique las cadenas pesadas humanizadas que comprendan las CDR's de ratón y el ácido nucleico que comprenda las cadenas ligeras humanizadas y las CDR's de ratón y expresar el ácido nucleico en una célula huésped para obtener el anticuerpo humanizado y un método para producir una línea celular de un anticuerpo humanizado, quimérico o no-humano que comprende introducir el vector que codifica las cadenas ligeras y pesadas del

anticuerpo y un marcador selectivo, propagar las células bajo condiciones que permitan seleccionar e incrementar el número de copias del vector, aislar las células seleccionadas y realizar un banco de células clonadas a partir de dicha célula seleccionada para la obtención del anticuerpo (Págs.164 a 165, Reivs. 189 a 194).

Las reivindicaciones dependientes 5 a 24 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 4, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo”.

3.4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

3.4.1. El nivel inventivo de una solicitud se define en la Decisión 486 como:

“Artículo 18. Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

3.4.2. Frente a la observación de falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 4 a 24 debido al documento D1 (WO 2017/191560), se expone en primer lugar que las reivindicaciones anteriores 4, 5, 13 y 16 han sido eliminadas.

3.4.3. La solicitante señala que, tras los cambios realizados en el capítulo reivindicatorio, los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno actualmente reivindicados proporcionan un efecto técnico no descrito en D1.

3.4.4. Específicamente, la solicitante argumenta que las reivindicaciones anteriores 6-12, 14, 15 y 17-24 presentan nivel inventivo sobre el documento D1 ya que los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno actualmente reivindicados proporcionan un efecto técnico no descrito en D1, el cual es la inhibición de internalización neuronal de tau.

3.4.5. El objeto de la invención es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno que se une específicamente a tau humana; Tau es una proteína humana que tiene un papel en la estabilización de los microtúbulos, particularmente en el sistema nervioso central. Según la descripción de la invención, el cerebro libera tau total y fosfo-tau en respuesta a lesiones neuronales y neurodegeneración; en pacientes con Alzheimer se ha encontrado niveles elevados de tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR), produciendo enredos neurofibrilares, que junto con las placas son una característica distintiva de esta enfermedad.

3.4.6. Los inventores desarrollaron los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno que se une específicamente a tau humana inhibiendo la transmisión intercelular o intracelular de formas tau

patógenas, mediante el bloqueo de la fosforilación de tau, mediante la prevención de la unión de tau a las células, o mediante la inducción de la escisión proteolítica de tau, entre otros mecanismos (ver descripción, párrafo [0196]).

3.4.7. El ejemplo 3 de la solicitud muestra cómo los inventores diseñaron el anticuerpo murino 3D6 para producir las secuencias de CDR que ahora se reivindican. En el párrafo [0335] de la descripción, se señala que, basándose en la similitud de secuencia con el anticuerpo humano conocido, las regionesceptoras estructurales para las CDR del ratón 3D6 se seleccionaron del anticuerpo 48G7 conocido para la cadena pesada y el anticuerpo ARX71335 conocido para la cadena ligera. Esta evaluación inicial de las secuencias receptoras adecuadas no era derivable del estado de la técnica y sus resultados fueron completamente impredecibles.

3.4.8. La descripción de la invención muestra la manera cómo se generó un modelo de las 3D6 CDRs murinas injertadas en las respectivas estructuras humanas y se usó como guía para posteriores retromutaciones impredecibles, basándose en la alineación con diferentes secuencias de la línea germinal humana para las regiones variables de las cadenas pesada y ligera. En el párrafo [0337] de la solicitud se enseña que las versiones humanizadas del anticuerpo 3D6 se diseñaron para evaluar la contribución de residuos individuales en la unión al antígeno, la termoestabilidad, la inmunogenecidad, la glicosilación, la agregación, la heterogeneidad N-terminal, los parches cargados expuestos en la superficie, la desaminación y la susceptibilidad a la proteasa. Estos ensayos constituyen una exploración amplia y extensa de propiedades con un resultado que era incierto para los inventores.

3.4.9. La descripción muestra ensayos llevados a cabo en los anticuerpos para determinar su capacidad para bloquear la internalización de tau, la cual se determinó mediante pruebas de internalización celular. El ensayo emplea clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) para evaluar la capacidad de los anticuerpos para bloquear la internalización neuronal de tau. Como se explica en la descripción, *“los anticuerpos que bloquean la internalización probablemente bloqueen la transmisión de tau”* (ver párrafo [0422], líneas 14-15 de la descripción). Los datos del Ejemplo 11 y la Tabla 9 de la presente descripción muestran que los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno actualmente reivindicados proporcionan entre un 49,0% y un 85,0% de inhibición de la internalización neuronal de tau, siendo de esta manera útiles para tratar Alzheimer y otras enfermedades asociadas con tau. En contraste, D1 no proporciona datos que demuestren que cualquiera de los anticuerpos divulgados en D1 proporcione la inhibición de la internalización neuronal de tau.

3.4.10. De igual manera, el ejemplo 11 de la solicitud presentada demuestra que los anticuerpos con las secuencias reivindicadas tienen una alta afinidad nanomolar por tau y además una actividad sorprendente en ensayos basados en células, los cuales son ventajosamente termoestables y se expresan beneficiosamente a una titulación alta sin agregación. Los datos se reportan en la Tabla 9 de la descripción.

3.4.11. Por estas razones, la solicitante amablemente pide que se retire el rechazo por falta de nivel inventivo aplicado a las reivindicaciones 6-12, 14, 15 y 17-24 (nuevas reivindicaciones 3 - 19).

4. Respetuosamente solicito se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

tobos@tobos.com.co

0620210co_memorial2examen_090524