

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

Señores
PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/060616
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 08 de noviembre de 2019.
PRIORIDADES: US PCT/US2018/059895 08 de noviembre de 2018.
US 62/758,421 09 de noviembre de 2018.

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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 09 de mayo de 2024 bajo el número NC2021/0007370, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina, acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de obtener compuestos para el tratamiento de las inclusiones de Tau, asociadas a enfermedades neurodegenerativas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un anticuerpo que se une específicamente a Tau humana, que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende los CDR H1, H25 y H3 que comprende las SEQ ID NOS: 8, 9 y 10, respectivamente, excepto que la posición H28 puede estar ocupada por N o T, H54 puede estar ocupada por N o D, H56 puede estar ocupada por D o E, y la posición H58 ocupada por V o I, y una región variable de cadena ligera madura que comprende los CDR L1, L2 y L3 que comprenden las SEQ ID NOS: 12, 13 y 14 respectivamente, excepto que la posición L24 puede estar ocupada por K o R, en 10 donde al menos una de las siguientes posiciones está ocupada por el aminoácido como se especifica: H1 está ocupada por Q, H5 está ocupada por Q, H11 está ocupada por L, H20 está ocupada por L, H23 está ocupada por T, H38 está ocupada por K, H75 está ocupada por S, H56 está ocupada por E, H58 está ocupada por I, L10 está ocupada por T, L17 está ocupada por E, L24 está ocupada por R, L37 está ocupada por Q, L83 está ocupada por L, 15 L86 está ocupada por H, L100 está ocupada por A o Q, L106 está ocupada por L.

3. Reivindicaciones estudiadas

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 09 de mayo de 2024 bajo el número NC2021/0007370.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- La reivindicación 1 no es clara porque, se refiere a un anticuerpo que presenta modificaciones en las posiciones 1, 5, 11, 20, 23, 28, 38, 54, 56, 58 o 75 en la cadena pesada y, modificaciones en las posiciones 10, 17, 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 CDR's de referencia, ya que, se refiere a modificaciones en posiciones que no se encuentran dentro de dichas estructuras sino que corresponden a las regiones marco cuyas secuencias no han sido incluidas como estructuras de referencia en la reivindicación. En este punto, cabe recordarle al solicitante, que las convenciones de numeraciones del tipo Kabat/Chothia preferiblemente son útiles en el contexto de identificar los residuos presentes en las regiones variables VH y VL o para identificar los residuos presentes en las regiones constantes de la cadena pesada o ligera de un anticuerpo o molécula de unión al antígeno de este de interés.

Por otra parte, es importante señalar que, de acuerdo con las pruebas técnicas, las modificaciones evaluadas y los efectos técnicos asociados a las mismas, estas se relacionan no solo con las secuencias de las regiones CDR's, sino también con las secuencias de las regiones marco (FR) de las respectivas regiones variables de cadena ligera (VL) y pesada (VH) como se evidencia en las Tablas 3, 4, 5 y 9 de la descripción, por lo que, es imprescindible incluir las estructuras completas que corresponden a las regiones variables de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 76 a 80, 90 y 91 y las regiones variables de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 83 a 85 de manera que pueda establecerse algún efecto técnico asociado (Págs. 90 a 125) y no incluir fragmentos ni cualquier combinación de dichas secuencias.

Se sugiere al solicitante modificar la reivindicación y señalar las estructuras aminoácidas de referencia apropiadas para el sistema de numeración Kabat de inmunoglobulinas, que corresponden a las regiones variables de cadena ligera (VL) y a las regiones variables de cadena pesada (VH), toda vez que, la mayoría de las modificaciones se realizan sobre las regiones variables y no sobre las secuencias de las CDRs.

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

- Las reivindicaciones 1 a 13, 16, 18 y 19 no son claras porque, presentan errores de redacción, ya que, mencionan la expresión: *“un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno (...)”* la cual debería escribirse como: *“fragmento de unión a antígeno de anticuerpo (...)”*. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias.
- Las reivindicaciones 3, 18 y 19 no son claras porque hacen referencia a un anticuerpo “revestido”, el cual es un término ambiguo que no permite establecer el alcance de la reivindicación. Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de las mencionadas reivindicaciones e indicar, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción, que el término “revestido” se refiere a un tipo de anticuerpo humanizado que conserva algunos y, por lo general, todas las CDR y algunas de las regiones marcos (FR) de las regiones variables no humanas.
- La reivindicación 6 no es clara porque hace referencia a un anticuerpo “íntacto”, el cual es un término ambiguo que no permite establecer el alcance de la reivindicación ni la estructura del anticuerpo. Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de la mencionada reivindicación e indicar, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción, que el término “íntacto” se refiere a una molécula de inmunoglobulina G (IgG) que se compone de cuatro cadenas polipeptídicas (dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas) con regiones variables (V) y constantes (C) que forman dos segmentos Fab y un segmento Fc para un total de 12 dominios.
- La reivindicación 14 no es clara porque reclama un ácido nucleico pero dicha molécula pretende definirse mediante las secuencias codificadas por este y no mediante su estructura que corresponde a su secuencia completa de nucleótidos. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes, esto es que de la sola lectura de las mismas debe determinarse sin ambigüedad la estructura de la molécula reclamada, por lo que, se sugiere incluir las secuencias de polinucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que codifican la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo anti-Tau de la invención.
- La reivindicación 14 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, incluye el término “y/o” pero, la solicitud no ha explorado ácidos nucleicos que codifiquen una sola cadena, ya que para la producción del anticuerpo se requiere de una molécula que codifique ambas cadenas polipeptídicas. Se sugiere eliminar el termino opcional “o” de manera que el objeto reclamado este acorde con la invención.
- Las reivindicaciones 18 y 19 no son claras porque se refieren a métodos para producir el anticuerpo o la línea celular productora del anticuerpo que comprende una etapa a) que se refiere a ácidos nucleicos o vectores, pero, no se refiere a la estructura de las señaladas moléculas y/o no se hace referencia a las reivindicaciones que divulgan la estructura de estas, siendo que, dicha condición se considera esencial para llevar a cabo el método. Se sugiere al solicitante incluir las estructuras señaladas de manera que el proceso sea autosuficiente e incluya todas las etapas y/o condiciones técnicas.

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

De acuerdo con lo anterior, se considera la falta de suficiencia debido a que, se pretende reclamar un *“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”*. No obstante, dicha modalidad particular de anticuerpo anti-Tau, no había sido divulgada en ningún aparte del capítulo descriptivo, ni en la correspondiente publicación internacional WO/2020/097561. En este punto, se le aclara al solicitante que las sustituciones de aminoácidos mencionadas en dicha reivindicación, de acuerdo con la numeración Kabat, no se encuentran presentes en un única región variable de cadena pesada (VH) y en un única región variable de cadena ligera (VL), como lo pretende reclamar el solicitante, sino que, como se evidencia en la descripción, las mencionadas sustituciones de aminoácidos se encuentran distribuidas en diferentes VH seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 76 – 80, 90 y 91; y en diferentes VL seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 83 – 85 del anticuerpo anti-Tau de la invención (Páginas 114 a 116).

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de noviembre de 2018, 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
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

D1	WO2017191560	“Antibodies recognizing tau”	09 de noviembre de 2017
D2	WO2018017370	“Humanized anti-tau antibodies and compositions for and methods of making and using in treatment, diagnosis and monitoring of tauopathies”	25 de enero de 2018

D1¹ divulga anticuerpos que se unen específicamente a Tau y que inhiben o retrasan las patologías asociadas a Tau y el deterioro asociado a los síntomas (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga anticuerpos anti-Tau humanizados que se unen a la región N-terminal de Tau y también se unen a agregados patológicos de Tau, epítomos conformacionales y péptidos que imitan estos epítomos (Pág. 1, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0007370 del 09 de mayo de 2024) refiere a: *“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”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une específicamente unión a tau humana, que comprende	Un anticuerpo anti-Tau que comprende (Pág. 142, Reiv. 3).	Un anticuerpo anti-Tau completamente humanizado que ha sido elaborado mediante (Pág. 10, Párr. [0048]).
una región variable de cadena pesada madura que comprende los	Los tres CDR’s de cadena pesada del anticuerpo	El reemplazo de las regiones constantes de cadena ligera y

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017191560A1/en?q=WO2017191560>

²<https://patents.google.com/patent/WO2018017370A1/en?q=WO2018017370>



Ref. Expediente N° NC2021/0007370

CDR H1, H2 y H3 que comprende las SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO 9 y la secuencia LDF, respectivamente, 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 los CDR L1, L2 y L3 que comprenden las SEQ ID NO: 12, 13 y 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.	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, Reiv. 3).	pesada de un anticuerpo murino anti-Tau con secuencias humanas manteniendo la afinidad de unión a Tau equivalente a la del anticuerpo parental, para obtener un anticuerpo quimérico, en el cual se reemplazan las regiones marco de la cadena ligera y pesada por regiones humanas que presenten una alta identidad con sus equivalentes murinas, en donde dichas regiones han sido seleccionadas por montaje de las CDR's murinas y PCR sobrelapante mediante vectores fagos generando una librería que expresa Fab humanizados de los cuales se seleccionan aquellos que presenten una fuerte afinidad de unión a Tau (Pág. 10, Párr. [0048]).
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, 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.

Lo anterior teniendo en cuenta que, las SEQ ID NO: 7 y 11 del anti-Tau de D1 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 del anti-Tau de la solicitud representadas en letras rojas y azules y, la cadena pesada SEQ ID NO: 76 del documento D1 comprende las mutaciones N28, N54, D56 y V58 de acuerdo con la numeración Kabat como se resalta en verde.

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_76	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFFIKDYLLHWVKQRPEQGLEWIGWIDPEIGTYY	60
WO_2017_191560_A1_7	EVQLQQSGADLVKPGALVKLSCKASGFFIKDYLLHWVRQRPEQGLEWTGWIDPEIGTYY	60
	.*****.***.* ***.*****.*****.*****.*****.*****.	
SEQ_ID_NO_76	DPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVFCSTLDFFWGQGTTLTVSS	112
WO_2017_191560_A1_7	DPKFQGKATITADTSSNTAYLQLGSLTSEDYAVFCSTLDFFWGQGTTLTVSS	112
	*****.*****.*****.*****.*****.*****.*****.*****.	



Ref. Expediente N° NC2021/0007370

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

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_83	DVVMQTPLTSLVSTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLD	60
WO_2017_191560_A1_11	DVVMQTPLTSLVSTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLD	60

SEQ_ID_NO_83	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVHYCWQGTHFPYTFGAGTKLELKR	113
WO_2017_191560_A1_11	SGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYT-----	100

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

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en que el anticuerpo anti-Tau de la solicitud comprende una región variable de cadena ligera madura que comprende las SEQ ID NO: 12, 13 y 14 en donde la posición Kabat H1 es Q, la posición Kabat H23 es T, la posición Kabat H38 es K, la posición Kabat H56 es E, la posición Kabat H58 es I, 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.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la diferencia porque: (i) las modificaciones se identifican en las posiciones 1, 5, 11, 20, 23, 28, 38, 54, 56, 58 o 75 en la cadena pesada y, en las posiciones 10, 17, 24, 37, 83, 86, 100 o 106 de la cadena ligera, de acuerdo con la numeración Kabat, para la cadena ligera pero, las estructuras de referencia incluidas en la reivindicación son las regiones CDR's y no las regiones variables de las cadenas ligera y pesada, por lo tanto, no es posible relacionar las sustituciones señaladas con las secuencias suministradas, ya que, corresponden a estructuras que no han sido incluidas en la reivindicación; y (ii) no todas las modificaciones señaladas en la reivindicación se encuentran incluidas dentro de una única secuencia de región variable de cadena ligera y pesada. Por lo tanto, no es posible relacionar las sustituciones señaladas con las secuencias suministradas ya que corresponden a estructuras que no han sido incluidas en la reivindicación independiente.

Asimismo, la solicitud no evidencia un efecto técnico inesperado con respecto a lo divulgado en D1, puesto que dicha anterioridad 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]).

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

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 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, un anticuerpo anti-Tau completamente humanizado que ha sido elaborado mediante el reemplazo de las regiones constantes de cadena ligera y pesada de un anticuerpo murino anti-Tau con secuencias constantes de un anticuerpo humano manteniendo la afinidad de unión a Tau equivalente a la del anticuerpo parental, para obtener un anticuerpo quimérico, en el cual se reemplazan las regiones marco de la cadena ligera y pesada por regiones humanas que presenten una alta identidad con sus equivalentes murinas, ya había sido divulgado en D2 que refiere además, al proceso de selección de las moléculas el cual contempla el ensamble de las CDR's murinas mediante la técnica de PCR sobrelapante generando vectores fagos que constituyan una librería que expresa Fab humanizados de los cuales se seleccionan aquellos que presenten una fuerte afinidad de unión a Tau (Pág. 10, Párr. [0048]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia llevaría a cabo el proceso de humanización de un anticuerpo anti-Tau como el divulgado en D2, empleando el anticuerpo murino anti-Tau 3D6 de D1 para obtener variantes humanizadas de las cadenas ligera y pesada como las allí divulgadas y, llegaría así, al objeto de la reivindicación 1. 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 anti-Tau, 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 2 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 18 (NC2021/0007370 del 09 de mayo de 2024) refiere a: “Un método *in-vitro* para producir el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno humanizado, quimérico o revestido de la reivindicación 3, el método comprende: (a) cultivar células transformadas con ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno, de modo que las células secreten el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno; y (b) purificar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de medios de cultivo celular”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método <i>in-vitro</i> para producir el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno humanizado, quimérico o revestido que se une específicamente unión a tau humana, que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende las CDR's SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO 9 y la secuencia LDF, respectivamente, 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 las CDR's SEQ ID NO: 12, 13 y 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 y en donde el método comprende:	Un proceso para producir un anticuerpo anti-Tau 3D6 recombinante quimérico, revestido, humanizado o humano que comprende (Pág. 16, Párr. [0072]).	Un método para producir un anticuerpo anti-Tau completamente humanizado que ha sido elaborado mediante (Pág. 10, Párr. [0048]).
(a) cultivar células transformadas con ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno, de modo que las células secreten el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno; y	El cultivo de células huésped transformadas con ácidos nucleicos que codifiquen las cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo de manera que se secrete la molécula al medio de cultivo (Pág. 16, Párr. [0072]).	El reemplazo de las regiones constantes de cadena ligera y pesada de un anticuerpo murino anti-Tau con secuencias humanas manteniendo la afinidad de unión a Tau equivalente a la del anticuerpo parental, para obtener un anticuerpo quimérico, en el cual se reemplazan las regiones marco de la cadena ligera y pesada por regiones
(b) purificar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de medios de cultivo celular	La purificación y recolección de los anticuerpos a partir del medio de cultivo (Pág. 16, Párr. [0072]).	

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

		humanas que presenten una alta identidad con sus equivalentes murinas, en donde dichas regiones han sido seleccionadas por montaje de las CDR's murinas y PCR sobrelapante mediante vectores fagos generando una librería que expresa Fab humanizados de los cuales se seleccionan aquellos que presenten una fuerte afinidad de unión a Tau (Pág. 10, Párr. [0048]).
--	--	---

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 18, ya que divulga un proceso para producir un anticuerpo anti-Tau 3D6 recombinante quimérico, revestido, humanizado o humano que comprende: el cultivo de células huésped transformadas con ácidos nucleicos que codifiquen las cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo de manera que se secrete la molécula al medio de cultivo y la purificación y recolección de los anticuerpos a partir del medio de cultivo (Pág. 16, Párr. [0072]).

En particular D1 divulga un anticuerpo anti-Tau que comprende tres CDR's de cadena pesada y 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.

Lo anterior teniendo en cuenta que, las SEQ ID NO: 7 y 11 del anti-Tau de D1 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 del anti-Tau de la solicitud representadas en letras rojas y azules y, la cadena pesada SEQ ID NO: 76 del documento D1 comprende las mutaciones N28, N54, D56 y V58 de acuerdo con la numeración Kabat como se resalta en verde.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 18 y el proceso divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud produce un anticuerpo anti-Tau que comprende una región variable de cadena ligera madura que comprende las SEQ ID NO: 12, 13 y 14 en donde la posición Kabat H1 es Q, la posición Kabat H23 es T, la posición Kabat H38 es K, la posición Kabat H56 es E, la posición Kabat H58 es I, 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.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la diferencia porque: (i) las modificaciones se identifican en las posiciones 1, 5, 11, 20, 23, 28, 38, 54, 56, 58 o 75 en la cadena

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

pesada y, en las posiciones 10, 17, 24, 37, 83, 86, 100 o 106 de la cadena ligera, de acuerdo con la numeración Kabat, para la cadena ligera pero, las estructuras de referencia incluidas en la reivindicación son las regiones CDR's y no las regiones variables de las cadenas ligera y pesada, por lo tanto, no es posible relacionar las sustituciones señaladas con las secuencias suministradas, ya que, corresponden a estructuras que no han sido incluidas en la reivindicación; y (ii) no todas las modificaciones señaladas en la reivindicación se encuentran incluidas dentro de una única secuencia de región variable de cadena ligera y pesada. Por lo tanto, no es posible relacionar las sustituciones señaladas con las secuencias suministradas ya que corresponden a estructuras que no han sido incluidas en la reivindicación. Aunado a lo anterior, el proceso contempla fragmentos, vectores y/o ácidos nucleicos que no han sido definidos mediante sus secuencias completas de nucleótidos y, se consideran esenciales para la producción del anticuerpo. Lo anterior impide correlacionar las pruebas técnicas de la solicitud asociadas a metodologías que se llevan a cabo con secuencias de nucleótidos específicas con la generalidad contemplada en el alcance de la reivindicación.

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

Sin embargo, un método para elaborar un anticuerpo anti-Tau completamente humanizado mediante el reemplazo de las regiones constantes de cadena ligera y pesada de un anticuerpo murino anti-Tau con secuencias constantes de un anticuerpo humano manteniendo la afinidad de unión a Tau equivalente a la del anticuerpo parental, para obtener un anticuerpo quimérico, en el cual se reemplazan las regiones marco de la cadena ligera y pesada por regiones humanas que presenten una alta identidad con sus equivalentes murinas, ya había sido divulgado en D2 que refiere, además, el proceso de selección de las moléculas el cual contempla el ensamble de las CDR's murinas mediante la técnica de PCR sobrelapante generando vectores fagos que constituyan una librería que expresa Fab humanizados de los cuales se seleccionan aquellos que presenten una fuerte afinidad de unión a Tau (Pág. 10, Párr. [0048]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría un paso de humanización del anticuerpo anti-Tau como el divulgado en el documento D2, en el proceso de producción de anticuerpos 3D6 humanizados 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 18. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, 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]).

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

Adicionalmente, D1 menciona que, las líneas celulares productoras de los anticuerpos allí divulgadas pueden producirse mediante la introducción de un vector que codifique las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo y un marcador seleccionable en las células propagando las células bajo condiciones que permitan seleccionar las células que tengan un número de copias mayor del vector y aislando las células individuales entre las células escogidas para obtener un banco de células clonales a partir de una única célula basado en el criterio de mayor producción del anticuerpo (Pág. 17, Párr. [0073])

La reivindicación 19 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 18, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017191560	1 a 19	Nivel inventivo
D2	WO2018017370	1 a 19	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 30 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó 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

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

secuencia, con lo cual, esta observación de falta de claridad debe retirarse. Similar modificación se efectuó en la reivindicación”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la objeción por falta de claridad para el objeto de la reivindicación 1 y sus dependientes persiste, precisamente por lo afirmado por el solicitante en su argumento, ya que, las posiciones mencionadas en la reivindicación independiente se refieren a modificaciones efectuadas sobre las regiones marco de las cadenas ligera y pesada que corresponden a estructuras diferentes a las secuencias de referencia suministradas en la reivindicación (CDR's) y, por lo tanto, la reivindicación no es autosuficiente ya que, no es posible a partir de la lectura de la misma determinar inequívocamente la estructura reclamada; de acuerdo con lo anterior es necesario que el solicitante incluya las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) de las regiones marco (FR) de la cadena ligera y pesada con el fin de que la caracterización del anticuerpo modificado reclamado sea la apropiada.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con respecto a la objeción por falta de novedad de la solicitud bajo estudio en donde sostiene 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.*

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”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, se le asiste la razón al solicitante en que mediante las modificaciones efectuadas a la reivindicación independiente se reclama una estructura que incluye un conjunto de modificaciones de aminoácidos que no han sido divulgadas en D1 y que es nueva con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica.

No obstante, esta Oficina reitera que las modalidades de la invención en donde se reclama específicamente *“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.”;* no han sido contempladas específicamente en el capítulo descriptivo presentado en la solicitud inicial. En este sentido, esta Oficina se permite

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

aclararle al solicitante que las sustituciones de aminoácidos mencionadas en dicha reivindicación, de acuerdo con la numeración Kabat, no se encuentran presentes en un única región variable de cadena pesada (VH) y en un única región variable de cadena ligera (VL), como lo pretende reivindicar el solicitante, sino que, como se evidencia en la descripción, las mencionadas sustituciones de aminoácidos se encuentran distribuidas en diferentes VH seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 76 – 80, 90 y 91; y en diferentes VL seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 83 – 85 del anticuerpo anti-Tau de la invención (Páginas 114 a 116).

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con referencia a la objeción por falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde afirma que: “(...) 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.

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

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. 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".

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta inequívocamente el nivel inventivo de la materia reclamada en el pliego reivindicatorio Radicado N° NC2021/0007370 del 09 de mayo de 2024 que contempla la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 tal y como se discutió en detalle en el numeral 6.1 del presente Oficio. Lo anterior porque, contrario a lo afirmado por el solicitante, la reivindicación independiente falla en incluir todas las características técnicas de la invención y, en ausencia de esta información, no es posible establecer ningún efecto técnico asociado. Específicamente, no se mencionan las

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

secuencias de aminoácidos de las regiones marco de la cadena pesada y ligera en las que se encuentran las sustituciones referidas en la reivindicación y, esto impide determinar inequívocamente las estructuras reivindicadas.

Por lo anterior, hasta tanto no se incluyan todas y cada una de las características técnicas esenciales estructurales en la reivindicación independiente, no será posible determinar la existencia de algún efecto técnico asociado a las mismas que permita determinar si la materia reclamada es o no inventiva con respecto a la ya conocido en el estado de la técnica.

Por otra parte, con relación a los efectos técnicos argumentados por el solicitante de: *“inhibición de internalización neuronal de tau”* o de inhibición de *“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”*, se aclara que, estos efectos se relacionan directamente con la unión al antígeno Tau y, por consiguiente, están presentes en el anticuerpo murino de referencia 3D6 el cual, como se ha demostrado por esta Oficina no es nuevo y ya era conocido en el documento D1, por lo que, no es claro para esta Oficina como dichas propiedades pueden derivarse de la modificación de las regiones marco del anticuerpo y asociarse a las variantes humanizadas del mismo. No obstante, vale decir, que a pesar de que D1 no relaciona pruebas técnicas asociadas con la capacidad de las variantes de anticuerpos humanizadas purificadas para bloquear la internalización de Tau, dichos efectos técnicos serían esperados por la persona capacitada en la materia técnica, dado que, se mantienen las mismas secuencias de aminoácidos de las CDRs de las VH y la VL y, solo presenta variaciones mínimas en las regiones marco (FR) de dichas regiones variables.

En este punto es importante señalar que, tal y como lo menciona el solicitante en el numeral 3.4.8 y en las páginas 110 a 113 de la descripción: *“la humanización de un anticuerpo tiene como objeto 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”*, por lo que, un refinamiento de dichas propiedades, aunque puede representar una mejora para una invención ya conocida, es algo esperable en el quehacer de una persona del campo técnico a partir de una estructura ya conocida de un anticuerpo murino 3D6, mediante la aplicación de los métodos conocidos de humanización divulgados tanto en el documento D1 como en el documento D2 sin implicar un esfuerzo inventivo que permita llegar a un resultado inesperado.

Por tal razón, se considera que el objeto reclamado en la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2.

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° **15379** de **2 de septiembre de 2024**

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007370		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/060616		08/11/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08/11/2018				X					
Solicitante									
PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED									
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 19
Palabras clave utilizadas	ANTIBODIES, TAU, ANTI-TAU, 3D6, HUMANIZED, SEQ ID NO : 8, 9, 12 a 14, 86 a 89, 92.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/18, C07K 16/44

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	WO/2010/142423	16/12/2010	-	-	A
	WO2012/045882	12/04/2012	-	-	A
	WO2013/096380	27/06/2013	-	-	A
	WO/2014/165271	09/10/2014	-	-	A
	WO/2014/028777	20/02/2014	-	-	A
	WO/2015/200806	30/12/2015	-	-	A
	WO/2016/137811	01/09/2016	-	-	A
	WO/2017/005732	12/01/2017	-	-	A
	WO/2017/009308	19/01/2017	-	-	A
ISA EPO	WO2012049570	19/04/2012	-	-	A
	WO2016196726	08/12/2016	-	-	
	WO2020180819	10/09/2020	-	-	
	WO2018017370	25/01/2018	1 a 19	(Pág. 10, Párr. [0048]).	Y
STNext	WO2017191560	09/11/2017	1 a 19 SEQ ID NO: 76 y 83 (94% y 98%)	SEQ ID NO: 7 y 11 (Pág. 142, Reivs. 3 y 4), (Pág. 142, Reivs. 5 a 8), (Págs. 2 y 3, Párr. [0010]), (Pág. 162, Reivs. 174 y 176), (Pág. 163, Reiv. 178), (Pág. 163, Reiv. 180), (Págs.164 a 165, Reivs. 189 a 194).	Y
The Lens					

Oficio N° 15379 de 2 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

PatBase	WO2017191561	09/11/2017	-	-	A
	WO2018204546	08/11/2018	-	-	A
Google academic	Miles L. A. <i>et al.</i>	18/02/2013	-	-	A
Google Patent	US20080292625	27/11/2008	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Miles L. A. <i>et al.</i> (2013). Bapineuzumab captures the N-terminus of the Alzheimer's disease amyloid-beta peptide in a helical conformation. <i>Scientific reports</i> . Vol. 3: 102. Páginas 1 a 5. Recuperado desde: DOI: 10.1038/srep01302.			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (31/07/2024)					