

Doctora

Sandra Isabel Calderón Rodríguez

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Carrera 7C No. 138-19

Oficina 901 Bogotá D.C.

Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 315 790 1662

Fax +57 1 812 3335

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

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

Solicitante: PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

Título: "ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS"

RESPUESTA AL EXAMEN DE PATENTABILIDAD NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO

OFICIO No. 15379

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 tercer examen de patentabilidad dentro del término legal.

En resumen, el resultado del referido examen de patentabilidad 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. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. Reivindicación 1 – Claridad

1.1.1. La Examinadora establece 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.

La Examinadora 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.

1.1.2. En respuesta a esta observación, la solicitante desea eliminar la descripción de las modificaciones en la región variable de la cadena pesada madura y de la cadena ligera madura en la reivindicación 1 como se muestra en el capítulo reivindicatorio modificado.

1.1.3. Además, la solicitante incluye las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada madura (SEQ ID NOs: 76-80 y SEQ ID Nos: 90-91) y de la cadena ligera madura (SEQ ID NOs: 83-85) mencionadas en la reivindicación 5, dentro de la reivindicación 1 como se muestra en el capítulo reivindicatorio modificado.

1.1.4. La reivindicación 5 fue eliminada.

1.2. Reivindicaciones 1 a 13, 16, 18 y 19 – Error de redacción

1.2.1. La Examinadora menciona que 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 (...)”*. La Examinadora sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias.

1.2.2. La solicitante cambia la expresión: *“un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno (...)”*, por la expresión: *“fragmento de unión a antígeno de anticuerpo (...)”* como se muestra en el capítulo reivindicatorio modificado.

1.3. Reivindicaciones 3, 18 y 19 – Término ambiguo

1.3.1. La Examinadora objeta que 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.

1.3.2. La solicitante realiza las siguientes modificaciones:

1.3.2.1. Con respecto a la reivindicación 3, la solicitante elimina la expresión *“anticuerpo revestido”* e incluye las opciones quiméricas y humanizadas del fragmento de unión a antígeno de anticuerpo.

1.3.2.2. Con respecto a las reivindicaciones 18 y 19, la solicitante elimina la expresión *“fragmento de unión*

a antígeno de anticuerpo humanizado, quimérico o revestido de la reivindicación 3”.

1.4. Reivindicación 6 – Término ambiguo

1.4.1. La Examinadora indica que la reivindicación 6 no es clara porque hace referencia a un anticuerpo “*intacto*”, el cual es un término ambiguo que no permite establecer el alcance de la reivindicación ni la estructura del anticuerpo.

1.4.2. La solicitante elimina el término “*intacto*” de la reivindicación 6.

1.5. Reivindicación 14 – Claridad

1.5.1. La Examinadora establece que 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. La Examinadora 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.

1.5.2. La solicitante incluye parte de la reivindicación 15 en la reivindicación 14 (nueva reivindicación 13) para hacer referencia a las secuencias de nucleótidos específicas, que codifican regiones variables de cadena pesada madura y regiones variables de cadena ligera madura, como se muestra en el capítulo reivindicatorio modificado.

1.5.3. La reivindicación 15 fue eliminada en su totalidad.

1.6. Reivindicación 14 – Falta de sustento en la descripción

1.6.1. La Examinadora menciona que 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. La Examinadora sugiere eliminar el termino opcional “o” de manera que el objeto reclamado este acorde con la invención.

1.6.2. La solicitante elimina toda la frase que incluye la expresión “y/o” de la reivindicación 14.

1.7. Reivindicaciones 18 y 19 – Claridad

1.7.1. La Examinadora objeta que 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 éstas, siendo que, dicha condición se considera esencial para llevar a cabo el método. La Examinadora sugiere incluir las estructuras señaladas de manera que el proceso sea autosuficiente e incluya todas las etapas y/o condiciones técnicas.

1.7.2. La solicitante modifica las reivindicaciones 18 y 19 (nuevas reivindicaciones 15 y 16) para referirse a secuencias de nucleótidos específicas que codifican regiones variables de cadena pesada madura y regiones variables de cadena ligera madura como se muestra en el capítulo reivindicatorio modificado.

1.7.3. La solicitante elimina las referencias al *“fragmento de unión a antígeno de anticuerpo”* en las reivindicaciones 18 y 19.

1.8. Modificaciones Voluntarias

1.8.1. La solicitante elimina la reivindicación 2 del capítulo reivindicatorio.

1.8.2. La solicitante incluye la opción de que el fragmento de unión a antígeno de anticuerpo es humanizado en la reivindicación 3 (actual reivindicación 2).

1.8.3. La solicitante incluye una nueva reivindicación 4, la cual menciona las secuencias de nucleótidos específicas de cadena pesada madura de cadena ligera madura que comprende el dominio variable.

1.8.4. La solicitante modifica la reivindicación 16 (nueva reivindicación 14) para incluir las secuencias de nucleótidos específicas que comprende el vector. La reivindicación 17 fue eliminada.

1.9. Se presenta pago por modificación de reivindicaciones en trámite. El nuevo capítulo reivindicatorio que ahora se propone contiene 16 reivindicaciones y por lo tanto, no se presenta el pago de reivindicaciones adicionales.

2. Descripción

2.1. La Examinadora objeta que el capítulo descriptivo de la solicitud, no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, debido a que la modalidad de anticuerpo anti-Tau reclamada, no ha sido divulgada en ninguna aparte del capítulo descriptivo, ni en la correspondiente publicación internacional WO/2020/097561.

2.2. La solicitante modifica la reivindicación 1 para especificar las regiones variables de cadena pesada madura y las regiones variables de cadena ligera madura definidas en la descripción, como se muestra en el capítulo reivindicatorio modificado, superando de esta manera la observación a la Descripción.

3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

3.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, el nivel inventivo del objeto de la solicitud se encuentran afectados por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
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

3.2. Nivel Inventivo

3.2.1. En cuanto a la reivindicación 1 la Examinadora considera que:

“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 O(1.2.4) multiple sequence alignment			
SEQ_ID_NO_76	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS	GF	IKDYLLHWVKQRPEQGLEWIGWIDPE
WO_2017_191560_A1_7	EVQLQQSGADLVRPGALVKLSCKAS	GF	IKDYLLHWVRQRPEQGLEWIGWIDPE
:*****:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*:*			
SEQ_ID_NO_76	DPKFQ	GKATITADTSSNTAYLQLSSLTSED	TAVYFCSTLDFWGQGTTLTVSS
WO_2017_191560_A1_7	DPKFQ	GKATITADTSSNTAYLQLGSLTSED	TAVYFCSTLDFWGQGTTLTVSS
*****:*****:*****:*****			

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      DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLD
WO_2017_191560_A1_11 DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLD
*****

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]).

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."

3.2.2. En cuanto a la reivindicación 18 la Examinadora considera que:

"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 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]).

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.”

4. Argumentos a favor del nivel inventivo de la invención

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.”

Precisamente, las enseñanzas contenidas en D1 y D2 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto los documentos D1 y D2, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de anticuerpo de la presente solicitud.

“2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- Superación de un prejuicio técnico (porque los expertos se encuentran muy lejos de la solución): prejuicio técnico es el hecho de que los especialistas, en el campo técnico correspondiente, piensen que sólo hay una forma de resolver el problema técnico. Si la invención se realiza para eliminar dicho prejuicio, adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente, es indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.*
- Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- Efecto técnico sorprendente.*

- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias. (...).*¹

4.2. La Examinadora menciona que las reivindicaciones 1 a 19 carecen de nivel inventivo en relación con los documentos D1 (WO 2017/191560) y D2 (WO 2018/017370).

4.3. Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante argumenta que los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos reivindicados actualmente difieren de los anticuerpos de D1 y D2 en las secuencias citadas. En la presente solicitud se muestra que los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos reivindicados actualmente proporcionan una serie de propiedades mejoradas, las cuales se obtuvieron mediante un extenso e incierto programa de ingeniería de humanización que requirió la selección subjetiva de secuencias aceptoras, la alineación con secuencias de línea germinal seleccionadas apropiadamente y la mutación impredecible de residuos individuales para mejorar las propiedades del anticuerpo diseñado y del fragmento de unión a antígeno de anticuerpo.

4.4. Este programa de ingeniería no es la generación rutinaria de un anticuerpo mediante la inmunización de un animal y el análisis de las células B resultantes. Por el contrario, la selección de residuos individuales para mutar en base a una selección multifactorial y la alineación con secuencias de referencia es impredecible, al igual que la elección del residuo mutado en cada posición identificada. Esta imprevisibilidad es particularmente aguda cuando se cambian los residuos de CDR o de la estructura, porque, por supuesto, es muy incierto cuál será el efecto sobre las características de unión de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de anticuerpo cuando se cambia un residuo de CDR o de la estructura.

4.5. En consecuencia, fue inventivo cambiar los residuos de CDR y de la estructura y conservar la unión al objetivo, al mismo tiempo que se mejoran otras características biológicas y biofísicas del anticuerpo o del fragmento de unión a antígeno de anticuerpo.

4.6. La solicitante argumenta que, el ejemplo 3 de la presente solicitud explica cómo se diseñó el anticuerpo 3D6 murino para producir las secuencias de CDR que ahora se reivindican. El párrafo [0335] de la presente solicitud señala que, basándose en la similitud de secuencia con anticuerpos humanos conocidos, las regiones aceptoras de la estructura para las CDR de 3D6 murino se seleccionaron del anticuerpo 48G7 conocido para la cadena pesada y del anticuerpo ARX71335 conocido para la cadena ligera. Esta **evaluación inicial de secuencias aceptoras adecuadas no fue guiada y fue impredecible**. Luego se generó un modelo de las CDR 3D6 murinas injertadas en las respectivas regiones de la estructura humana y se utilizó como guía para otras mutaciones inversas impredecibles, basadas en la alineación con diferentes secuencias de la línea germinal humana para las regiones variables de la cadena pesada y ligera.

4.7. Por otro lado, el párrafo [0337] de la presente solicitud describe que las versiones humanizadas

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Bogotá, D.C. Colombia. Página 135. Enero 2014.

del anticuerpo 3D6 se diseñaron para evaluar la contribución de los residuos individuales en la unión al antígeno, la termoestabilidad, la inmunogenicidad, la glicosilación, la agregación, la heterogeneidad N-terminal, los parches cargados expuestos a la superficie, la desaminación y la susceptibilidad a la proteasa. Se trata de una **exploración amplia y extensa de propiedades con un resultado incierto**.

4.8. Para llevar a cabo esta exploración, se construyeron 7 regiones variables de cadena pesada humanizadas y 3 regiones variables de cadena ligera humanizadas, como se describe en el párrafo [0339] y como se muestra en las Tablas 3 y 4 en las páginas 93-105 de la descripción. Las mutaciones ahora reivindicadas están presentes en estas secuencias diseñadas.

4.9. Los párrafos [0350] a [0388] de la presente solicitud explican el efecto proporcionado por cada mutación identificada, es decir, si mejora la estabilidad al reducir la degradación química, mejora la humanización al alinearse con la secuencia de la línea germinal, es una mutación inversa basada en la frecuencia que aumenta la estabilidad o mejora la estabilidad estructural.

4.10. El ejemplo 11 de la presente solicitud demuestra que los anticuerpos con las secuencias reivindicadas actualmente demuestran **una alta afinidad nanomolar por el objetivo** y una **actividad sorprendente en ensayos basados en células**, además son ventajosamente **termoestables y se expresan de forma beneficiosa a un alto título sin agregación**. Sustento de estas ventajas se encuentra en la Tabla 9 y las páginas 123 y 124 de la descripción.

4.11. En particular, la Tabla 9 de la presente solicitud muestra que los anticuerpos con las secuencias reivindicadas actualmente pueden inhibir la internalización neuronal de tau. Como se describe en el párrafo [0422] de la presente solicitud, **el bloqueo de la internalización neuronal de tau es probable que bloquee la transmisión de tau y, por lo tanto, es particularmente relevante para la utilidad terapéutica del anticuerpo**. Específicamente, la Tabla 9 muestra que los anticuerpos reivindicados actualmente proporcionan una **inhibición del 49,0 % al 85,0 % de la internalización neuronal de tau**. La internalización de tau no se analizó en D1 o D2, por lo que el **experto en la materia no tendría motivación para explorar esta propiedad**.

4.12. Por al menos las razones anteriores, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos reivindicados actualmente proporcionan propiedades sorprendentes y ventajosas que son el resultado de un programa de investigación altamente impredecible y extenso para intentar diseñar mejoras en el anticuerpo 3D6.

4.13. Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones 1 y 18, así como sus reivindicaciones dependientes, cuentan con ventajas técnicas frente a las divulgaciones de las invenciones de D1 y D2. Por lo tanto, se puede afirmar que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

5. La solicitante respetuosamente afirma que todas las objeciones y motivos de rechazo indicados

han sido superados o se han vuelto discutibles. En consecuencia, la solicitante respetuosamente considera que todas las reivindicaciones pendientes son admisibles y que la solicitud está en condiciones de ser otorgada por cuanto 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_memorial3examen_251124