



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 04 de junio de 2021 con el N° NC2021/0007370, por PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “ANTICUERPOS QUE RECONOCEN TAU”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/060616 del 08 de noviembre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 930 el 21 de junio de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15379 de 02 de septiembre de 2024, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0007370 del 28 de noviembre de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 16 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 16 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0007370 del 28 de noviembre de 2024 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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.



Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de anticuerpo que se une específicamente a tau humana, que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 76-80 y SEQ ID Nos: 90-91, y una región variable de cadena ligera madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 83-85.

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
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 une 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).

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.

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 28 de noviembre de 2024) se refiere a: *“Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de anticuerpo que se une específicamente a tau humana, que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 76-80 y SEQ ID Nos: 90-91, y una región variable de cadena ligera madura que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de*

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017191560A1/en?q=WO2017191560>
²<https://patents.google.com/patent/WO2018017370A1/en?q=WO2018017370>



Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

las SEQ ID NOs: 83-85”. 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 de anticuerpo que se une específicamente 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 una de las SEQ ID NOs: 76-80 y SEQ ID NOs: 90-91, y una región variable de cadena ligera madura que comprende de las SEQ ID NOs: 83-85	Los tres CDR's de cadena pesada 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, Reiv. 3).	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 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 del documento 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



Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

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
WO_2017_191560_A1_7

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFIKDYYLHWVKQRPEQGLEWIGWIDPEGDTY 60
EVQLQQSGADLVRPGALVKLSCKASGFIKDYYLHWVRQRPEQGLEWIGWIDPEGDTY 60
:*****:*:*:* *****:*****:*****:*****

SEQ_ID_NO_76
WO_2017_191560_A1_7

DPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVFCSTLDFWGQGTTLTVSS 112
DPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVFCSTLDFWGQGTTLTVSS 112
*****:*****:*****:*****

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

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017191560_A1_11
SEQ_ID_NO_83

DVVMQTPLTSLVITIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSCLD 60
DVVMQTPLTSLVITIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSCLD 60
*****:*****:*****:*****

WO_2017191560_A1_11
SEQ_ID_NO_83

SGVPDRFTGSGSGDTFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGKLEIKR 113
SGVPDRFSGSGSGDTFTLKISRVEAEDLGVHYCWQGTHFPYTFGAGTKLELKR 113
*****:*****:*****:*****

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

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1, consiste en que el anticuerpo anti-Tau de la solicitud comprende una región variable de cadena pesada madura con las SEQ ID NO: 76 en donde la posición E1 es Q, D10 es E, R13 es K, L17 es S, K23 es T, R38 es K y G84 es S de acuerdo con la numeración Kabat y una cadena ligera madura con las SEQ ID NO: 83 en donde la posición T63 es S, Y86 es H, G101 es A e I106 es L.

No se evidencia un efecto técnico inesperado asociado a la diferencia porque, el mismo solicitante refiere en la descripción que: la mutación Q1E en la cadena pesada es potenciadora de la estabilidad mitigando la formación de piroglutamato, las mutaciones S17, T23 y K38 de la cadena pesada corresponden a los residuos más frecuentes de en la línea germinal humana, la mutación K38R permitiría la formación de un puente de hidrogeno con Glu 46 y dos puentes de hidrogeno con Asp86 y Tyr 90 en la cadena pesada que mejorarían la estabilidad (Pág. 110, Párrs. [0350-0354] y Pág. 111, Pág. [0357]), la mutación A101 de la cadena ligera mejoraría la conformación estérica de la molécula al no interaccionar con residuos circundantes y, la mutación L106 de la cadena ligera es el residuo más frecuente en la línea germinal humana (Pág. 114, Párrs. [00387 y 0388]).

Asimismo, de acuerdo con lo mencionado en la solicitud, el solicitante espera que las sustituciones efectuadas en las secuencias SEQ ID NO: 77, 78, 79, 80, 90, 84 y 85 contribuyan a mejorar la estabilidad estructural, inmunogenicidad, optimización de la glicosilación, evitar la agregación y heterogeneidad N-terminal, conferir estabilidad al N-terminal, mejorar la desaminación y susceptibilidad a las proteasas(Pág. 110, Párr. [0348

Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

y 0349]), Pág. 113, Párr. [0377] y Págs. 90 a 109, Ej.3); sin embargo, todos estos efectos esperados no han sido demostrados con las pruebas técnicas anexas ya que, únicamente se refieren resultados asociados a la termoestabilidad y porcentaje de monómero obtenido de las moléculas humanizadas, sin datos comparativos con el anticuerpo murino 3D6 o con estructuras humanizadas alternativas de esté ya conocidas como las de D1 que permita evidenciar una mejora en dichos parámetros; además, lo único que se resalta es que se mantiene la afinidad por Tau en un rango de 0.64nM a 4.20nM y se inhibe la internalización de Tau entre un 49% hasta un 85% en las células, pero la afinidad de unión y la internalización de Tau son efectos asociados a las CDR's y no a las regiones marco modificadas (Págs. 121 a 125, Ej. 11 y Tabla 9).

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

Sin embargo, 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 el documento 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]).

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

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia llevaría a cabo el proceso de humanización de un anticuerpo anti-Tau como el divulgado en el documento D2, empleando el anticuerpo murino anti-Tau 3D6 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 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

Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

reducida a Fcy 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 1 a 14 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.

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 15 (NC2021/0007370 del 28 de noviembre de 2024) se refiere a: “Un método *in-vitro* para producir un anticuerpo que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, el método comprende: (...)”. 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 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera.	Un proceso para producir un anticuerpo anti-Tau 3D6 recombinante quimérico, revestido, humanizado o humano que comprende (Pág. 16, Párr. [0072]).	Un anticuerpo anti-Tau completamente humanizado que ha sido elaborado mediante (Pág. 10, Párr. [0048]).
(a) cultivar células transformadas con un primer ácido nucleico que codifica la cadena pesada, en donde el primer ácido nucleico comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 93-99 y una secuencia de las SEQ ID NO: 103 o 105, y un segundo ácido nucleico que codifica la cadena ligera, en donde el segundo ácido nucleico comprende una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 100-102 y una secuencia de las SEQ ID NO: 104 o 106, en un medio de cultivo celular, de modo que las células secreten el anticuerpo o; 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



Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

(b) purificar el anticuerpo del medio de cultivo celular	La purificación y recolección de los anticuerpos a partir del medio de cultivo (Pág. 16, Párr. [0072]).	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 15, 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 donde el anticuerpo anti-Tau 3D6 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 del documento 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 15 y el proceso divulgado en el documento D1, consiste en que el método de la solicitud produce un anticuerpo anti-Tau que comprende una región variable de cadena pesada madura con las SEQ ID NO: 76 en donde la posición E1 es Q, D10 es E, R13 es K, L17 es S, K23 es T, R38 es K y G84 es S de acuerdo con la numeración Kabat y una cadena ligera madura con las SEQ ID NO: 83 en donde la posición T63 es S, Y86 es H, G101 es A e I106 es L.



Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

No se evidencia un efecto técnico inesperado asociado al anticuerpo anti-Tau obtenido en el método porque, de acuerdo con lo mencionado en la solicitud, se espera que las sustituciones efectuadas en las secuencias SEQ ID NO: 77, 78, 79, 80, 90, 84 y 85 contribuyan a mejorar la estabilidad estructural, inmunogenicidad, optimización de la glicosilación, evitar la agregación y heterogeneidad N-terminal, conferir estabilidad al N-terminal, mejorar la desaminación y susceptibilidad a las proteasas (Pág. 110, Párr. [0348 y 0349]), Pág. 113, Párr. [0377] y Págs. 90 a 109, Ej.3); sin embargo, todos estos efectos esperados no han sido demostrados con las pruebas técnicas anexas ya que, únicamente se refieren resultados asociados a la termoestabilidad y porcentaje de monómero obtenido en donde no se evidencia un análisis comparativo con el anticuerpo murino 3D6 que permita evidenciar una mejora en dichos parámetros y, lo único que se resalta es que se mantiene la afinidad por Tau en un rango de 0.64nM a 4.20nM y se inhibe la internalización de Tau entre un 49% hasta un 85% en las células, pero la afinidad de unión y la internalización de Tau son efectos asociados a las CDR's (Págs. 121 a 125, Ej. 11 y Tabla 9).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en el documento 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 el documento 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]).

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

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia 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 15. Por lo cual se considera obvia.

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 16 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 15, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a la claridad y sustento de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad y sustento de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: “(...) *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.*

(...)

1.2.2. *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.*

(...)

1.3.2.1. *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”.*

(...)

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

Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

(...)

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.

(...)

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

(...)

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.”

Una vez analizada la modificación al capítulo reivindicatorio presentada bajo el N° NC2021/0007370 el 28 de noviembre de 2024 y los argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Oficina encuentra que, las objeciones por falta de claridad y sustento han sido superadas en la medida que: se define en la reivindicación independiente de producto el anticuerpo anti-Tau por las secuencias de aminoácidos específicas que definen las regiones variables de cadena ligera y pesada y, se eliminan los errores de redacción, errores tipográficos y términos no limitativos de las reivindicaciones dependientes; así como, se incluyen las secuencias de nucleótidos que definen el ácido nucleico, el vector y que permiten la reproducción del método de producción del anticuerpo y la línea celular, por lo que, las referidas objeciones se entienden por superadas.

Argumentos con relación a las objeciones por falta de suficiencia en la descripción.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde señala que: *“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.”*

Se aclara que, esta Oficina evidencia que, la objeción por falta de suficiencia de la descripción ha sido superada ya que se refieren anticuerpos anti-Tau que comprenden secuencias de aminoácidos específicas para las regiones variables de cadena ligera y

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

pesada para los cuales es posible asociar la evidencia técnica allí incluida, por lo que, la referida objeción se entiende por superada.

Argumentos con relación a las objeciones por falta de nivel inventivo.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con referencia a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde sostiene que: *“(...) 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.*

(...)

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

Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

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

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.

Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

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.”

Esta Oficina se permite indicar que la falta nivel inventivo persiste para el producto y el proceso de las actuales reivindicaciones 1 a 16 presentadas bajo el N° NC2021/0007370 el 28 de noviembre de 2024, en la medida que los documentos D1 y D2 en combinación si anticipan el objeto de la presente solicitud.

En primera medida porque, ni la descripción, ni los argumentos referidos por el solicitante permiten establecer de manera inequívoca “*las propiedades mejoradas*” del producto reclamado. En ese sentido vale la pena resaltar que, en la evaluación del nivel inventivo de un producto es fundamental que no solo su estructura sea novedosa, sino que la misma pueda asociarse a algún efecto técnico sobresaliente o inesperado respecto a las alternativas conocidas en el estado de la técnica; por lo que, la argumentación del solicitante que, asevera que el método de ingeniería empleado para la obtención de las moléculas no es rutinario y obedece a una extensa evaluación experimental, no es un indicio de que el producto reclamado cumpla con el requisito de nivel inventivo. En conexión con lo anterior, es importante resaltar que, tal y como se expone en el análisis de nivel inventivo de la reivindicación 1 de la presente resolución, el documento D1 ya refiere los mismos métodos y programas de ingeniería para la obtención de variantes humanizadas del anticuerpo anti-Tau 3D6 (Págs. 91 a 95, Ej. 3, Párrs. [0350] –[0357]) que evidencian una afinidad de unión comparable a Tau respecto a los anticuerpos quiméricos (Pág. 131, Párr. [0419]), por lo que, contrario a lo afirmado por el solicitante dichos procesos son conocidos y corresponden al que hacer de la persona del campo técnico.

Con relación a la argumentación sobre la imprevisibilidad, inexactitud e incertidumbre que según el solicitante conllevan los procesos de ingeniería, específicamente si se incluyen modificaciones en las regiones determinantes de complementariedad (CDR's), es relevante señalar que, el anticuerpo anti-Tau definido por la región variable de cadena pesada SEQ ID NO. 76 y la región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 83 que se encuentra contemplado en el actual capítulo reivindicatorio, no incluye ninguna modificación en sus CDR's y, por ende, presenta modificaciones únicamente en sus regiones marco, por lo que, dicha argumentación no es a lugar para esta estructura. Ahora bien, las modificaciones en los residuos específicos de las regiones marco de las cadenas ligera y pesada según lo referido en la descripción, contradicen lo argumentado por el solicitante, ya que, allí se expone detalladamente como muchas de las sustituciones son conocidas y tienen un efecto esperado allí mencionado y referido además, en los artículos citados como antecedentes por el mismo solicitante (Págs. 90 a 113, Ej. 3), a manera ilustrativa y, para el caso puntual de las regiones variables de cadena pesada SEQ ID NO: 76 y ligera SEQ ID NO: 83 la descripción refiere que: la mutación Q1E en la cadena

Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

pesada es potenciadora de la estabilidad mitigando la formación de piroglutamato³, las mutaciones S17, T23 y K38 de la cadena pesada corresponden a los residuos más frecuentes de en la línea germinal humana, la mutación K38R permitiría la formación de un puente de hidrogeno con Glu 46 y dos puentes de hidrogeno con Asp86 y Tyr 90 en la cadena pesada que mejorarían la estabilidad (Pág. 110, Párrs. [0350-0354] y Pág. 111, Pág. [0357]), la mutación A101 de la cadena ligera mejoraría la conformación estérica de la molécula al no interaccionar con residuos circundantes y, la mutación L106 de la cadena ligera es el residuo más frecuente en la línea germinal humana (Pág. 114, Párrs. [00387 y 0388]). Así las cosas, las modificaciones efectuadas no han sido imprevisibles, no tienen efectos inesperados sobre la estructura resultante y están basadas en antecedentes y efectos técnicos previstos por el solicitante siguiendo los medios conocidos del campo técnico para tal fin.

Finalmente, y con relación a los argumentos sobre los efectos técnicos como la alta afinidad nanomolar por el objetivo y la actividad sorprendente en ensayos basados en células, es a lugar señalar que, estos dos parámetros no están directamente asociados a la alteración de las regiones marco de una estructura de anticuerpo, ya que, como es bien sabido, están relacionados con la unión de la molécula al blanco antigénico, es decir, a las CDR's. Asimismo, tampoco puede establecerse a partir de los resultados presentados en la descripción como se da una mejora en la afinidad o en la bioactividad de la molécula sin un dato cuantitativo o contraste de los resultados obtenidos con el anticuerpo murino de partida 3D6 o con cualquiera de sus estructuras humanizadas alternativas ya conocidas como las referidas en el documento D1.

Aunado a lo anterior, en lo que respecta a los argumentos sobre los efectos técnicos de la termoestabilidad, alto título en su expresión y agregación de las moléculas, es importante señalar que, tal y como se expone en detalle en la descripción (Págs. 90 a 113, Ej. 3), las sustituciones por residuos específicos en posiciones particulares de las regiones marco de las cadenas ligera y pesada del anticuerpo y su asociación al mejoramiento de propiedades como la estabilidad estructural, inmunogenicidad, optimización de la glicosilación, evitación de la agregación, estabilidad al N-terminal, mejorar la desaminación y susceptibilidad a las proteasas (Pág. 110, Párr. [0348 y 0349]), Pág. 113, Párr. [0377] y Págs. 90 a 109, Ej.3); ya eran previstas por el solicitante como lo refiere la descripción de la solicitud, por lo que, no se consideran resultados sorprendentes ni inesperados que estén asociados a una actividad inventiva; Además, la Tabla 9 de la descripción no refiere los valores obtenidos para la termoestabilidad, título y agregación de la molécula murina 3D6 o de cualquiera de sus alternativas humanizadas ya conocidas como las divulgadas en D1, por lo que, tampoco es posible establecer si realmente hay un salto cuantitativo o inesperado con respecto a las alternativas estructurales ya existentes.

En conclusión, los argumentos reclamados y los procesos para su producción o para la obtención de las líneas celulares productoras no evidencian efectos inesperados o sorprendentes y se identifican como alternativas estructurales a las ya conocidas en el documento D1 a las que puede llegarse por los métodos conocidos en el documento D2,

³ Liu, Y. D., Goetze, A. M., Bass, R. B., & Flynn, G. C. (2011). N-terminal glutamate to pyroglutamate conversion in vivo for human IgG2 antibodies. *The Journal of biological chemistry*, 286(13), 11211–11217. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.185041>

Resolución N° 80972

Ref. Expediente N° NC2021/0007370

que carecen de actividad inventivo y, por lo mismo los argumentos y pruebas técnicas del solicitante son insuficientes para otorgar la patente solicitada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPOS ANTI-TAU HUMANIZADOS”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 19 de diciembre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.12.19
17:01:38 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.