

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

Señores
PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS QUE RECONOCEN TAU”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/020704

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de marzo de 2020.

PRIORIDADES: US 62/813,126 3 de marzo de 2019.

US 62/813,137 3 de marzo de 2019.

US 62/838,159 24 de abril de 2019.

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 y el listado de secuencias, los cuales fueron radicados el 23 de marzo de 2024 bajo el número NC2021/0011644, 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 anticuerpos anti-Tau para tratar enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la degeneración lobar frontotemporal, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Pick.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea anticuerpos aislados que se unen específicamente a Tau humana.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 23 de marzo de 2024 bajo el número NC2021/0011644.

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:

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

"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,

El objeto de las reivindicaciones 1, 7, 11, 12 y 15 no es claro porque menciona que la región variable de cadena pesada y ligera es *"madura"*, lo cual resulta redundante, puesto que dicho término no aporta información adicional significativa, ya que la madurez de la región variable se sobreentiende por la especificidad y el reordenamiento genético necesario para alcanzar las secuencias de aminoácidos establecidas por el solicitante. Por lo tanto, se sugiere eliminar el término *"madura"* de las reivindicaciones señaladas.

El objeto de la reivindicación 2 no es claro ni tiene sustento, porque menciona *"en donde al menos una de las posiciones de Kabat H12, H13, H17, H24, H40, H43, H48, H66, H67, H76, H80, H81 y H91 está ocupada por V, K, T, A, R, Q, I, R, A, D, L, Q y F, respectivamente, y al menos una de las posiciones de Kabat L2, L12, L15, L37, L39, L45, L60 y L100 está ocupada por V, P, L, Q, R, R, D y Q respectivamente"*, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades generando distintos anticuerpos humanizados que no han sido explorados por el solicitante, y que adicionalmente deben comprender las CDRs de la reivindicación 1, lo cual no se evidencia en las Tablas 3 y 4. Asimismo, no es clara porque no relaciona la SEQ ID NO de referencia en la cual se originan dichos cambios según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 4 no es claro ni conciso porque menciona *"El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es un anticuerpo"*, lo cual ya se reclamó en las reivindicaciones precedentes. Especificar que se reclama un anticuerpo que es un anticuerpo le resta claridad al capítulo reivindicatorio. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

El objeto de la reivindicación 5 no es claro ni conciso porque menciona *"El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno."*, lo cual ya se reclamó en las reivindicaciones precedentes. Especificar que se reclama un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno que es un fragmento de anticuerpo de unión a antígeno le resta claridad al capítulo reivindicatorio. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

El objeto de las reivindicaciones 7 y 8 no es claro ni tiene sustento porque menciona *"en donde la región variable de cadena ligera madura se fusiona con una región constante de cadena ligera y la región variable de cadena pesada madura se fusiona con una región constante de cadena pesada"*, *"en donde la región constante de cadena pesada es una forma mutante de una región constante de cadena pesada humana natural que tiene una unión reducida a un receptor Fcy en relación con la región constante de cadena pesada humana natural"*, lo cual no define la región constante estructuralmente y solo relaciona resultados a alcanzar.

El objeto de las reivindicaciones 10 a 13 no es claro ni tiene sustento porque menciona *"en donde la región constante de cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176, con o sin la lisina C-terminal"*, *"en donde la región variable de cadena pesada madura fusionada a una región constante de cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178, con o sin la lisina C-terminal"*. *"en donde la cadena pesada tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180, con o sin la lisina C-terminal"*, sin embargo, no se evidencia en el capítulo descriptivo dichas secuencias con

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

o sin lisina C-terminal.

El objeto de la reivindicación 20 no es claro ni tiene sustento porque menciona *“en donde al menos una mutación en la región constante de cadena pesada reduce la fijación o activación del complemento por la región constante de cadena pesada”*, lo cual se refiere a resultados a alcanzar y no determina la mutación ni la SEQ ID NO de la región constante.

El objeto de las reivindicaciones 22 y 23 no es claro porque reclama un ácido nucleico por lo que codifica. Se le recuerda al solicitante que el ácido nucleico debe ser reclamado por su respectiva SEQ ID NO de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.

El objeto de la reivindicación 25 no es claro porque menciona *“banquear células clonadas”*, donde la palabra blanquear no es conocida en el campo técnico. Se sugiere reemplazar *“banquear células clonadas”* por *“hacer un banco de células”*.

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. Toda vez que, se menciona *“en donde al menos una de las posiciones de Kabat H12, H13, H17, H24, H40, H43, H48, H66, H67, H76, H80, H81 y H91 está ocupada por V, K, T, A, R, Q, I, R, A, D, L, Q y F, respectivamente, y al menos una de las posiciones de Kabat L2, L12, L15, L37, L39, L45, L60 y L100 está ocupada por V, P, L, Q, R, R, D y Q respectivamente”*, *“con o sin la lisina C-terminal”* o *“que tiene al menos una mutación en la región constante de cadena pesada”*, lo cual no relaciona una secuencia de referencia y abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante y la persona capacitada en la materia tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la invención.

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 3 de marzo de 2019, 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	WO2018204546	“Antibodies recognizing tau”	08 de noviembre de 2018

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

D1¹ divulga anticuerpos monoclonales y humanizados anti-Tau (Reivs. 1 a 215).

D2² divulga anticuerpos monoclonales y humanizados anti-Tau (Reivs. 1 a 299).

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 (NC2021/0011644 del 23 de marzo de 2024) refiere a: *“Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno que específicamente se une a tau humana, que 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 anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno que específicamente se une a tau humana, que comprende:	Un anticuerpo aislado específicamente unión a tau humana, que comprende: (Reivs. 1 a 215)	Un anticuerpo aislado específicamente unión a tau humana, que comprende: (Reivs. 1 a 299)
una región variable de cadena pesada madura que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8, CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9, y CDR-H3 que comprende la secuencia de LDF	una región variable de cadena pesada madura que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8 (La SEQ ID NO:8 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:8 de la solicitud, Alineamiento 1) CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9 (La SEQ ID NO:9 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:9 de la solicitud, Alineamiento 2) y CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 10 (La SEQ ID NO:10 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:10 de la solicitud, Alineamiento 3) en donde la región variable de cadena pesada es SEQ ID NO:18 (La SEQ ID NO:18 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:18 de la solicitud, Alineamiento 4) (Reivs. 1 a 215)	Anticuerpos 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 y 3D6 (Reivs. 1 a 299)
una región variable de cadena ligera madura que comprende	una región variable de cadena ligera madura que comprende CDR-L1 que comprende SEQ ID	Anticuerpos 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 y 3D6. SEQ ID NO:61 o 69

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017191560A1/en?q=WO%2f2017%2f191560>
²<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018204546>



Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 12, CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 168, y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14.	NO: 12, (La SEQ ID NO:12 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:12 de la solicitud, Alineamiento 5) CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 13 (Alineamiento 6 entre las SEQ ID NO: 150, 151, 153, 156, 158, 159, 160, 163, 165, 166, 167,168, 169, 170, 171, 172, 173 o 174 de la solicitud y la SEQ ID NO:13 de D1) y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14 (La SEQ ID NO:14 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:14 de la solicitud, Alineamiento 7) en donde la región variable de cadena ligera tiene las SEQ ID NO: 20,21, 22 o 23 (Las SEQ ID NO: 20,21, 22 y 23 de D1 tienen más del 90% de identidad con la SEQ ID NO:122 de la solicitud) (Reivs. 1 a 215)	(Alineamiento 9) (Reivs. 1 a 299)
--	--	--------------------------------------

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga anticuerpos monoclonales y humanizados anti-Tau como el 3D6 y sus variantes hu3D6VHvIbAl I, hu3D6VHvIb/ hu3D6VLv2, hu3D6VHvIc/ hu3D6VLv2,hu3D6VHvId/hu3D6VLv2,hu3D6VHvIe/hu3D6VLv2,hu3D6VHvIf/hu3D6VLv2 ,hu3D6VHv2/hu3D6VLv2,hu3D6VHv3/hu3D6VLv2,hu3D6VHv3b/hu3D6VLv2,hu3D6VHv 3c/hu3D6VLv2,hu3D6VHv4/hu3D6VLv2,hu3D6VHv4b/hu3D6VLv2,hu3D6VHv4c/hu3D6 VLv2, hu3D6VHv5/hu3D6VLv2, hu3D6VHvIbB6Al I/hu3D6VLv2 para tratar enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la degeneración lobar frontotemporal, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Pick (Reivs. 1 a 215).

WO_2020_180819_8 GFNIKDYLLH 10
WO_2017_191560_A1_8 gfnikdyllh 10

Alineamiento 1: Entre la SEQ ID NO:8 de la solicitud y la SEQ ID NO:8 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020_180819_9 WIDPENGDTVYDPKFQG 17
WO_2017_191560_A1_9 widpengdtvydpkfqg 17

Alineamiento 2: Entre la SEQ ID NO:9 de la solicitud y la SEQ ID NO:9 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020_180819_10 LDF 3
WO_2017_191560_10 LDF 3

Alineamiento 3: Entre la SEQ ID NO:10 de la solicitud y la SEQ ID NO:10 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020_180819_18 EVQLVQSGAEVVKPGATVKISCKASGFNIKDYLLHWVRQRPQGLEWIGWIDPENGDTVY 60
WO_2017_191560_18 evqlvqsgaevvkpgatvkisckasgfnikdyllhwvrqrpqglewigwidpengdtvy 60

WO_2020_180819_18 DPKFQGRATITADTSTDTAYLQLGSLTSEDVAVYFCSTLDFWGQGLTVTVSS 112
WO_2017_191560_18 dpkfqgratitadtstdtaylqlgsltseDTVAVYFCSTLDFWGQGLTVTVSS 112

Alineamiento 4: Entre la SEQ ID NO:18 de la solicitud y la SEQ ID NO:18 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.



Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

WO_2020_180819_12 KSSQSLLDSDGKTYLN 16
WO_2017_191560_12 kssqslldsdgktyln 16

Alineamiento 5: Entre la SEQ ID NO:12 de la solicitud y la SEQ ID NO:12 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020180819_168	LVGKRDS	7
WO_2017191560_A1_13	LVSRLDS	7
.		
1: WO_2020180819_168	100.00	71.43
2: WO_2017191560_A1_13	71.43	100.00

Alineamiento 6: Entre las SEQ ID NO: 168 de la solicitud y la SEQ ID NO: 13 de D1, tienen 71,43% de identidad y 100% de cobertura; la SEQ ID NO: 13 varía en 2 aminoácidos con respecto a la secuencia reclamada.

WO_2020_180819_14 WQGFHFPYT 9
WO_2017_191560_14 wqgthfpyt 9

Alineamiento 7: Entre la SEQ ID NO: 14 de la solicitud y la SEQ ID NO:14 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2017_191560_A1_23	divmtqtplslsvtigqpasiscssqslldsdgktylnwllqkpgqspkrliylvskld	60
WO_2020_180819_122	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVGKRD	60
WO_2017_191560_A1_20	dvvmqtqspslsvtlgqpasiscssqslldsdgktylnwllqkpgqspkrliylvskld	60
WO_2017_191560_A1_21	dvvmqtqspslpvtlgqpasiscssqslldsdgktylnwllqkpgqsprrliylvskld	60
WO_2017_191560_A1_22	dvvmqtqspslpvtlgqpasiscssqslldsdgktylnwllqkpgqsprrliylvskld	60

WO_2017_191560_A1_23	sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvycwqgthfpytfgggkcleikr	113
WO_2020_180819_122	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCWQGFHFPYTFGGGKLEIK-	112
WO_2017_191560_A1_20	sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvycwqgthfpytfgggkcleikr	113
WO_2017_191560_A1_21	sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvycwqgthfpytfgggkcleikr	113
WO_2017_191560_A1_22	sgvpsrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvycwqgthfpytfgggkcleikr	113

1: WO_2017_191560_A1_23	100.00	91.96	96.46	94.69	93.81
2: WO_2020_180819_122	91.96	100.00	95.54	97.32	96.43
3: WO_2017_191560_A1_20	96.46	95.54	100.00	98.23	97.35
4: WO_2017_191560_A1_21	94.69	97.32	98.23	100.00	99.12
5: WO_2017_191560_A1_22	93.81	96.43	97.35	99.12	100.00

Alineamiento 8: Entre las SEQ ID NO: 20,21,22,23 de D1 y la SEQ ID NO:122 de la solicitud; las secuencias de D1 tienen más del 90% de identidad con la SEQ ID NO:122 de la solicitud.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en que el CDR-L2 reclamado en la solicitud varía en 2 aminoácidos con respecto al CDR-L2 de D1.

No hay evidencia de que incluir dos cambios de aminoácidos en el CDR-L2,es decir, cambiar S52G y L54R proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, anticuerpo anti-Tau humanizados (hu3D6VHv5/hu3D6VLv2) con alta afinidad como 1x10⁻¹⁰ ya había sido previsto en dicho documento (Fig. 10C), el cual es mejor que el anticuerpo hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 de la solicitud que reporta 9.48x10⁻¹¹ u otros mencionados en la Tabla 15 de la solicitud. Ahora bien, no se evidencia en el capítulo descriptivo efecto técnico asociado a dichos cambios, asimismo, no se evidencian pruebas técnicas de la comparación de hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 que demuestre mayor actividad inhibitoria en el modelo de internalización de Tau con respecto al murino 3D6 (solo se evidencian pruebas entre anticuerpos humanizados). Adicionalmente, no se evidencia que la inhibición de internalización sea dada únicamente por los 2 cambios de los aminoácidos S52G y L54R



Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

(Tabla 17), tal como se reclama la materia solo se reclaman los 6CDRs y esto no genera un efecto técnico diferente o sorprendente. Asimismo, no se evidencia efecto técnico sorprendente o mejorada en la actividad inhibidora IC50 (pM), puesto que, hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 tiene 422,7 mientras que 3D6 murino 409,2, lo cual se menciona depende de las variantes de aminoácidos en la CDR de cadena ligera; siendo 3D6 murino mejor que el hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 reclamado.

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

Sin embargo, el incluir dos cambios de aminoácidos para tratar Alzheimer y otras enfermedades asociadas con Tau, ya está divulgado en D2 que se refiere al CDR-L2 con SEQ ID NO: 61 o 69 las cuales solo cambian con la SEQ ID NO: 168 de la solicitud en dos aminoácidos; donde la SEQ ID NO: 168 tiene G mientras que las SEQ ID NO: 61 o 69 de D2 tienen S (cambio semiconservativo), además, la SEQ ID NO: 168 tiene R mientras que las SEQ ID NO: 61 o 69 de D2 tienen L (Alineamiento 9). Asimismo, dicho documento divulga cambios en las posiciones H1, H11, H12, H19, H20, H46, H48, H71, H76, H80, H93 y H94 en la región variable de cadena pesada (Reivs. 1 a 299).

WO_2020180819_168

WO_2018204546_61

WO_2018204546_69

LVGKRDS

LVSKLDS

LVSKLDS

7

7

7

**

*

**

Alineamiento 9: Entre la SEQ ID NO: 168 de la solicitud y las SEQ ID NO: 61 o 69 de D2, tienen 100% de cobertura.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir diferentes aminoácidos en el CDR-L2 del D2 en el anticuerpo anti-Tau de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona composiciones farmacéuticas que incluyen los anticuerpos anti-Tau, ácidos nucleicos, los métodos de producción de dichos anticuerpos y anticuerpos humanizados y sus líneas celulares (Reivs. 1 a 215).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 23 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 24 (NC2021/0011644 del 23 de marzo de 2024) refiere a: “Un método para producir el anticuerpo de la reivindicación 1, 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 para producir un anticuerpo, el método comprende:	Método para producir anticuerpos que comprende: (Reivs. 1 a 215)	Método para producir anticuerpos que comprende: (Reivs. 1 a 299)
Cultivar células transformadas con ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo, de	Cultivar células transformadas con ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo, de	Cultivar células transformadas con ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo, de



Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

modo que las células secreten el anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8, CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9, y CDR-H3 que comprende la secuencia de LDF	modo que las células secreten el anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8 (La SEQ ID NO:8 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:8 de la solicitud, Alineamiento 1) CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9 (La SEQ ID NO:9 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:9 de la solicitud, Alineamiento 2) y CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 10 (La SEQ ID NO:10 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:10 de la solicitud, Alineamiento 3) en donde la región variable de cadena pesada es SEQ ID NO:18 (La SEQ ID NO:18 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:18 de la solicitud, Alineamiento 4) (Reivs. 1 a 215, Párrs. [0072])	modo que las células secreten el anticuerpo Anticuerpos 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 y 3D6 (Reiv. 262)
una región variable de cadena ligera madura que comprende CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 12, CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 168, y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14.	una región variable de cadena ligera madura que comprende CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 12, (La SEQ ID NO:12 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:12 de la solicitud, Alineamiento 5) CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 13 (Alineamiento 6 entre las SEQ ID NO: 150, 151, 153, 156, 158, 159, 160, 163, 165, 166, 167,168, 169, 170, 171, 172, 173 o 174 de la solicitud y la SEQ ID NO:13 de D1) y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14 (La SEQ ID NO:14 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:14 de la solicitud, Alineamiento 7) en donde la región variable de cadena ligera tiene las SEQ ID NO: 20,21, 22 o 23 (Las SEQ ID NO: 20,21, 22 y 23 de D1 tienen más del 90% de identidad con la SEQ ID NO:122 de la solicitud) (Reivs. 1 a 215)	Anticuerpos 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 y 3D6. SEQ ID NO:61 o 69 (Alineamiento 9) (Reivs. 1 a 299)
Purificar el anticuerpo de medios de cultivo celular	Purificar el anticuerpo de medios de cultivo celular (Párr. [0279], reiv. 194)	Purificar el anticuerpo de medios de cultivo celular (Reiv. 262)

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 24, ya que divulga métodos para producir anticuerpos que comprende el cultivar células transformadas y purificar los anticuerpos monoclonales y humanizados anti-Tau como el 3D6 y sus variantes hu3D6VHvlbAl I, hu3D6VHvlb/ hu3D6VLv2, hu3D6VHvlc/hu3D6VLv2,hu3D6VHvld/hu3D6VLv2,hu3D6VHvle/hu3D6VLv2,hu3D6VHvl f/hu3D6VLv2,hu3D6VHv2/hu3D6VLv2,hu3D6VHv3/hu3D6VLv2,hu3D6VHv3b/hu3D6VL v2,hu3D6VHv3c/hu3D6VLv2,hu3D6VHv4/hu3D6VLv2,hu3D6VHv4b/hu3D6VLv2,hu3D6 VHv4c/hu3D6VLv2, hu3D6VHv5/hu3D6VLv2, hu3D6VHvlbB6Al I/hu3D6VLv2 para tratar enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la degeneración lobar frontotemporal, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Pick (Reivs. 1 a 215).

WO_2020_180819_8	GFNIKDYLLH	10
WO_2017_191560_A1_8	gfnikdyllh	10

Alineamiento 1: Entre la SEQ ID NO:8 de la solicitud y la SEQ ID NO:8 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020_180819_9	WIDPENGDTVYDPKFQG	17
WO_2017_191560_A1_9	widpengdtvydpkfqg	17

Alineamiento 2: Entre la SEQ ID NO:9 de la solicitud y la SEQ ID NO:9 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020_180819_10	LDF	3
WO_2017_191560_10	LDF	3

Alineamiento 3: Entre la SEQ ID NO:10 de la solicitud y la SEQ ID NO:10 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020_180819_18	EVQLVQSGAEVVKPGATVKISCKASGFNIKDYLLHWVRQRPQGLEWIGWIDPENGDTVY	60
WO_2017_191560_18	evqlvqsgaevvkpgatvkisckasgfnikdyllhwvrqrpqglewigwidpengdtvy	60

WO_2020_180819_18	DPKFQGRATITADTSTDTAYLQLGSLTSEDVAVYFCSTLDFWGQGLTVTVSS	112
WO_2017_191560_18	dpkfqgratitadtstdtaylqlgslttsedvavyfcstldfwgqglvtvss	112

Alineamiento 4: Entre la SEQ ID NO:18 de la solicitud y la SEQ ID NO:18 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020_180819_12	KSSQSLLSDGKTYLN	16
WO_2017_191560_12	kssqsllsdgktyln	16

Alineamiento 5: Entre la SEQ ID NO:12 de la solicitud y la SEQ ID NO:12 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

WO_2020180819_168	LVGKRDS	7
WO_2017191560_A1_13	LVSKLDS	7
	, *	
1: WO_2020180819_168	100.00	71.43
2: WO_2017191560_A1_13	71.43	100.00

Alineamiento 6: Entre las SEQ ID NO: 168 de la solicitud y la SEQ ID NO: 13 de D1, tienen 71,43% de identidad y 100% de cobertura; la SEQ ID NO: 13 varía en 2 aminoácidos con respecto a la secuencia reclamada.

WO_2020_180819_14	WQGTHFPYT	9
WO_2017_191560_14	wqgthfpyt	9

Alineamiento 7: Entre la SEQ ID NO: 14 de la solicitud y la SEQ ID NO:14 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.





Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

mientras que las SEQ ID NO: 61 o 69 de D2 tienen L (Alineamiento 9). Asimismo, dicho documento divulga cambios en las posiciones H1, H11, H12, H19, H20, H46, H48, H71, H76, H80, H93 y H94 en la región variable de cadena pesada (Reivs. 1 a 299).

WO_2020180819_168

WO_2018204546_61

WO_2018204546_69

LVGKRDS 7

LVSKLDS 7

LVSKLDS 7

**_* **

Alineamiento 9: Entre la SEQ ID NO: 168 de la solicitud y las SEQ ID NO: 61 o 69 de D2, tienen 100% de cobertura.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir diferentes aminoácidos en el CDR-L2 del D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 24. Por lo cual se considera obvia.

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 25 (NC2021/0011644 del 23 de marzo de 2024) refiere a: “Un método para producir una línea celular que produce el anticuerpo de la reivindicación 1, 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 para producir una línea celular que produce el anticuerpo, el método comprende:	Un método para producir una línea celular que produce el anticuerpo, el método comprende: (Reivs. 1 a 215)	Un método para producir una línea celular que produce el anticuerpo, el método comprende: (Reivs. 1 a 299)
Introducir un vector que codifica cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo y un marcador seleccionable en las células el anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8, CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9, y CDR-H3 que comprende la secuencia de LDF	Introducir un vector que codifica cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo y un marcador seleccionable en las células el anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8 (La SEQ ID NO:8 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:8 de la solicitud, Alineamiento 1) CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9 (La SEQ ID NO:9 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:9 de la solicitud, Alineamiento 2) y CDR-H3 que comprende SEQ ID NO: 10 (La SEQ ID NO:10 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:10 de la solicitud, Alineamiento 3) en donde la región variable de cadena pesada es SEQ ID NO:18 (La SEQ ID NO:18 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:18 de la solicitud, Alineamiento 4)	Introducir un vector que codifica cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo y un marcador seleccionable en las células el anticuerpo Anticuerpos 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 y 3D6 (Reiv. 263)



Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

	(Reivs. 1 a 215, Párrs. [0072])	
una región variable de cadena ligera madura que comprende CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 12, CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 168, y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14.	una región variable de cadena ligera madura que comprende CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 12, (La SEQ ID NO:12 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:12 de la solicitud, Alineamiento 5) CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 13 (Alineamiento 6 entre las SEQ ID NO: 150, 151, 153, 156, 158, 159, 160, 163, 165, 166, 167,168, 169, 170, 171, 172, 173 o 174 de la solicitud y la SEQ ID NO:13 de D1) y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14 (La SEQ ID NO:14 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO:14 de la solicitud, Alineamiento 7) en donde la región variable de cadena ligera tiene las SEQ ID NO: 20,21, 22 o 23 (Las SEQ ID NO: 20,21, 22 y 23 de D1 tienen más del 90% de identidad con la SEQ ID NO:122 de la solicitud) (Reivs. 1 a 215)	Anticuerpos 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 y 3D6. SEQ ID NO:61 o 69 (Alineamiento 9) (Reivs. 1 a 299)
Propagar las células en condiciones para seleccionar células que tengan un número de copia mayor del vector;	Propagar las células en condiciones para seleccionar células que tengan un número de copia mayor del vector; (reiv. 195)	Propagar las células en condiciones para seleccionar células que tengan un número de copia mayor del vector; (Reiv. 263)
Aislar células individuales de las células seleccionadas; y	Aislar células individuales de las células seleccionadas; y (reiv. 195)	Aislar células individuales de las células seleccionadas; y (Reiv. 263)
Banquear células clonadas a partir de una única célula seleccionada en función del rendimiento del anticuerpo.	Banquear células clonadas a partir de una única célula seleccionada en función del rendimiento del anticuerpo. (reiv. 195)	Banquear células clonadas a partir de una única célula seleccionada en función del rendimiento del anticuerpo. (Reiv. 263)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 25, ya que divulga métodos para producir líneas celulares que producen anticuerpos que comprenden el introducir un vector que codifica la cadena pesada y ligera del anticuerpo y un marcador; propagar las células; aislar las células y banquear células clonadas a partir de una única célula seleccionada en función del anticuerpo, donde los anticuerpos pueden ser monoclonales y humanizados anti-Tau como el 3D6 y sus variantes hu3D6VHvIbAII,hu3D6VHvIb/hu3D6VLv2, hu3D6VHvIc/hu3D6VLv2,hu3D6VHvId/hu3D6VLv2,hu3D6VHvIe/hu3D6VLv2,hu3D6VHvIf/hu3D6VLv2,hu3D6VHv2/hu3D6VLv2,hu3D6VHv3/hu3D6VLv2,hu3D6VHv3b/hu3D6VLv2,hu3D6VHv3c/hu3D6VLv2,hu3D6VHv4/hu3D6VLv2,hu3D6VHv4b/hu3D6VLv2,hu3D6VHv4c/hu3D6VLv2,hu3D6VHv5/hu3D6VLv2, hu3D6VHvIbB6AI I/hu3D6VLv2 para tratar enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la degeneración lobar frontotemporal, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Pick (Reivs. 1 a 215).



Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

```
WO_2020_180819_8      GFNIKDYLLH      10
WO_2017_191560_A1_8   gfnikdyylh      10
*****
```

Alineamiento 1: Entre la SEQ ID NO:8 de la solicitud y la SEQ ID NO:8 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

```
WO_2020_180819_9      WIDPENGDTVYDPKFQG      17
WO_2017_191560_A1_9   widpengdtvydpkfqq      17
*****
```

Alineamiento 2: Entre la SEQ ID NO:9 de la solicitud y la SEQ ID NO:9 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

```
WO_2020_180819_10     LDF      3
WO_2017_191560_10     LDF      3
***
```

Alineamiento 3: Entre la SEQ ID NO:10 de la solicitud y la SEQ ID NO:10 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

```
WO_2020_180819_18     EVQLVQSGAEVVKPGATVKISKASGFNIKDYLLHWVRQRPQGGLWIGWIDPENGDTVY      60
WO_2017_191560_18     evqlvqsgaevvkgpgatvkiskasgfnikdyyllhwvrqrpqgglewigwidpengdtvy      60
*****
```

```
WO_2020_180819_18     DPKFQGRATITADTSTDTAYLQLGSLTSEDVAVYFCSTLDFWGGQTLVTVSS      112
WO_2017_191560_18     dpkfqgratitadtstdtaylqlgsltsedvavyfcstldfwgggtlvtvss      112
*****
```

Alineamiento 4: Entre la SEQ ID NO:18 de la solicitud y la SEQ ID NO:18 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

```
WO_2020_180819_12     KSSQSLLDSDGKTYLN      16
WO_2017_191560_12     kssqsllsdgktyln      16
*****
```

Alineamiento 5: Entre la SEQ ID NO:12 de la solicitud y la SEQ ID NO:12 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

```
WO_2020180819_168     LVGKRDS      7
WO_2017191560_A1_13    LVSKLDS      7
***.***
```

```
1: WO_2020180819_168    100.00    71.43
2: WO_2017191560_A1_13    71.43    100.00
```

Alineamiento 6: Entre las SEQ ID NO: 168 de la solicitud y la SEQ ID NO: 13 de D1, tienen 71,43% de identidad y 100% de cobertura; la SEQ ID NO: 13 varía en 2 aminoácidos con respecto a la secuencia reclamada.

```
WO_2020_180819_14     WQGTHFPYT      9
WO_2017_191560_14     wqgthfpyt      9
*****
```

Alineamiento 7: Entre la SEQ ID NO: 14 de la solicitud y la SEQ ID NO:14 de D1, tienen 100% de identidad y cobertura.

```
WO_2017_191560_A1_23   divmtqtplsllsvtigqpasiscssqsllsdgktylnwllqpggspkrliylvskld      60
WO_2020_180819_122     DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLQRPQGSPRRLIYLVGKRD      60
WO_2017_191560_A1_20   dvvmtqspplsllsvtigqpasiscssqsllsdgktylnwllqpggspkrliylvskld      60
WO_2017_191560_A1_21   dvvmtqspplsllsvtigqpasiscssqsllsdgktylnwllqpggspkrliylvskld      60
WO_2017_191560_A1_22   dvvmtqspplsllsvtigqpasiscssqsllsdgktylnwllqpggspkrliylvskld      60
*****
```

```
WO_2017_191560_A1_23   sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggtkleikr      113
WO_2020_180819_122     SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCWQGTHFPYTFGGGKLEIK-      112
WO_2017_191560_A1_20   sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggtkleikr      113
WO_2017_191560_A1_21   sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggtkleikr      113
WO_2017_191560_A1_22   sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggtkleikr      113
*****
```

```
1: WO_2017_191560_A1_23    100.00    91.96    96.46    94.69    93.81
2: WO_2020_180819_122      91.96    100.00    95.54    97.32    96.43
3: WO_2017_191560_A1_20    96.46    95.54    100.00    98.23    97.35
4: WO_2017_191560_A1_21    94.69    97.32    98.23    100.00    99.12
5: WO_2017_191560_A1_22    93.81    96.43    97.35    99.12    100.00
```



Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

Alineamiento 8: Entre las SEQ ID NO: 20,21,22,23 de D1 y la SEQ ID NO:122 de la solicitud; las secuencias de D1 tienen más del 90% de identidad con la SEQ ID NO:122 de la solicitud.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 25 y el método divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud comprende el CDR-L2 que varía en 2 aminoácidos con respecto al CDR-L2 de D1.

No hay evidencia de que incluir dos cambios de aminoácidos en el CDR-L2, es decir, cambiar S52G y L54R proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, D1 ya divulga la producción de líneas celulares para producir anticuerpo por medio de métodos de rutina conocidos por la persona normalmente versada en la materia. Además, D1 enseña anticuerpos anti-Tau humanizados como hu3D6VHv5/hu3D6VLv2 con alta afinidad como 1×10^{-10} (Fig. 10C), el cual es mejor que el anticuerpo hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 de la solicitud que reporta 9.48×10^{-11} u otros mencionados en la Tabla 15 de la solicitud. Ahora bien, no se evidencia en el capítulo descriptivo efecto técnico asociado a los dos cambios puntuales de los aminoácidos, asimismo, no se evidencian pruebas técnicas de la comparación de hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 que demuestre mayor actividad inhibitoria en el modelo de internalización de Tau con respecto al murino 3D6 (solo se evidencian pruebas entre anticuerpos humanizados). Adicionalmente, no se evidencia que la inhibición de internalización sea dada únicamente por los 2 cambios de los aminoácidos S52G y L54R (Tabla 17), tal como se reclama la materia solo se reclaman los 6CDRs y esto no genera un efecto técnico diferente o sorprendente. Asimismo, no se evidencia efecto técnico sorprendente o mejorada en la actividad inhibidora IC50 (pM), puesto que, hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 tiene 422,7 mientras que 3D6 murino 409,2, lo cual se menciona depende de las variantes de aminoácidos en la CDR de cadena ligera; siendo 3D6 murino mejor que el hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 reclamado.

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 proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir dos cambios de aminoácidos para tratar Alzheimer y otras enfermedades asociadas con Tau, ya está divulgado en D2 que se refiere al CDR-L2 con SEQ ID NO: 61 o 69 las cuales solo cambian con la SEQ ID NO: 168 de la solicitud en dos aminoácidos; donde la SEQ ID NO: 168 tiene G mientras que las SEQ ID NO: 61 o 69 de D2 tienen S (cambio semiconservativo), además, la SEQ ID NO: 168 tiene R mientras que las SEQ ID NO: 61 o 69 de D2 tienen L (Alineamiento 9). Asimismo, dicho documento divulga cambios en las posiciones H1, H11, H12, H19, H20, H46, H48, H71, H76, H80, H93 y H94 en la región variable de cadena pesada (Reivs. 1 a 299).

WO_2020180819_168	LVGKRDS	7
WO_2018204546_61	LVSKLDS	7
WO_2018204546_69	LVSKLDS	7
	.*	

Alineamiento 9: Entre la SEQ ID NO: 168 de la solicitud y las SEQ ID NO: 61 o 69 de D2, tienen 100% de cobertura.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir diferentes aminoácidos en el CDR-L2 del D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 25. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017191560	1 a 25	Nivel inventivo
D2	WO2018204546	1 a 25	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a la claridad, sustento y concisión de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad, sustento y concisión de las reivindicaciones donde menciona que *“Con respecto a la reivindicación 1, la solicitante modifica la reivindicación independiente 1 para hacer referencia únicamente a las SEQ ID NO: 8, 9 y secuencia de LDF para una región variable de cadena pesada madura y las SEQ ID NO: 12, 168 y 14 para región variable de cadena ligera madura. Teniendo en cuenta esta modificación, se supera la falta de claridad para la reivindicación 1 y su dependiente (reivindicación 2) (...) Con respecto a la reivindicación 1, la solicitante elimina las expresiones: “en donde la región variable de cadena pesada es al menos un 90% idéntico a SEQ ID NO: 18” y “en donde la región variable de cadena ligera es al menos un 90% idéntica a SEQ ID NO: 122” para superar la objeción planteada por el Examinador (...)”*.

Esta Oficina se permite aclarar que, aunque se haya eliminado del capítulo reivindicatorio los porcentajes de identidad, las reivindicaciones mencionan *“madura”*, lo cual es redundante, puesto que dicho término no aporta información adicional significativa, ya que se sobreentiende que al caracterizar estructuralmente las regiones variables por secuencias de aminoácidos, estas ya son maduras porque han pasado por el proceso de reordenamiento genético y selección. Por lo tanto, es necesario eliminar el término del capítulo reivindicatorio.

El solicitante continua mencionando *“En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante modifica la reivindicación 2 para especificar que cada posición es una posición “Kabat”. La solicitante argumenta que, a la vista de los anticuerpos generados y probados en la presente solicitud (véanse las Tablas 3 y 4 de la Descripción), los expertos en la materia habrían entendido que los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a un antígeno incluidos en la reivindicación 2 fueron evaluados en la presente invención, por lo tanto, la reivindicación 2 es clara y tiene sustento en la Descripción”*.

Al respecto esta Oficina manifiesta que, persisten la falta de claridad y sustento porque aunque el solicitante relacione en la reivindicación *“Kabat”*, no es posible determinar la referencia de la SEQ ID NO que contiene dichas modificaciones, además, no se evidencia el desarrollo de estas variantes, incluso en la Tabla 3 no se evidencia hu3D6VHv1bA11 con dichas modificaciones y la Tabla 4 relaciona las VL pero no del anticuerpo reclamado hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4, el cual comprende la región variable de cadena pesada comprende SEQ ID NO: 18 que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8, CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9, y CDR-H3 que comprende la secuencia de LDF y la región variable de cadena ligera comprende SEQ ID NO: 122 que comprende CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 12, CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 168, y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14.

Argumentos relacionados con la Descripción



Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

El solicitante manifiesta que *“En respuesta a la objeción presentada por la Examinadora, la solicitante ha modificado la reivindicación independiente 1 para eliminar las frases “en la que la región variable de la cadena pesada es al menos un 90% idéntica a SEQ ID NO: 18” y “en la que la región variable de la cadena ligera es al menos un 90% idéntica a SEQ ID NO: 122”.*

2.3. Adicionalmente, como se ha indicado anteriormente, cabe señalar que la solicitante probó anticuerpos en los que al menos una de las posiciones Kabat H12, H13, H17, H24, H40, H43, H48, H66, H67, H76, H80, H81 y H91 está ocupada por V, K, T, A, R, Q, I, R, A, D, L, Q y F, respectivamente, y al menos una de las posiciones de Kabat L2, L12, L15, L37, L39, L45, L60 y L100 está ocupada por V, P, L, Q, R, R, D y Q, respectivamente (véanse las Tablas 3 y 4 de la Descripción). Por lo tanto, a la vista de los anticuerpos probados en las Tablas 3 y 4 de la presente invención, los expertos en la materia habrían podido fabricar y utilizar los anticuerpos mencionados en las reivindicaciones pendientes”

Esta Oficina aclara que si bien el solicitante modificó el capítulo reivindicatorio para eliminar lo relacionado con los porcentajes de identidad, persiste la objeción por suficiencia en la descripción, como se explicó anteriormente el anticuerpo reclamado hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4, comprende la región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 18 que comprende CDR-H1 que comprende SEQ ID NO: 8, CDR-H2 que comprende SEQ ID NO: 9, y CDR-H3 que comprende la secuencia de LDF y la región variable de cadena ligera comprende SEQ ID NO: 122 que comprende CDR-L1 que comprende SEQ ID NO: 12, CDR-L2 que comprende SEQ ID NO: 168, y CDR-L3 que comprende SEQ ID NO: 14, por lo tanto, no se evidencia que dicho anticuerpo tenga las modificaciones que relaciona el solicitante con respecto a las Tablas 3 y 4. Asimismo, no es claro porque se relaciona unas posiciones Kabat con cambios en aminoácidos que no tienen una SEQ ID NO de referencia ni encuentran suficiencia, y una persona capacitada tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la invención.

Argumentos relacionados con el listado de secuencias

El solicitante menciona que *“En respuesta a la observación de la Examinadora, la solicitante presenta el listado de secuencias según el formato ST. 25”.*

Al respecto esta Oficina le asiste la razón al solicitante porque se evidencia el listado de secuencias en Formato ST.25.

Argumentos a favor del nivel inventivo de la invención

El solicitante argumenta que *“Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante argumenta que los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a un antígeno actualmente reivindicados proporcionan efectos técnicos que no se divulgan para los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a un antígeno descritos en D1 y D2, tales como:*

- La inhibición de la internalización neuronal de tau, tal y como se explica en el párrafo [0608] de la Descripción, donde asegura que, el bloqueo de la internalización neuronal de tau probablemente bloqueará la transmisión de tau. Adicionalmente, los datos del Ejemplo 13 y la Tabla 17 de la Descripción muestran que los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a un antígeno reivindicados actualmente proporcionan la inhibición de la internalización neuronal de tau.

- La internalización de tau en las células está mediada a través de la interacción inicial de tau con proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPG) asociados a la superficie. Esta interacción es un paso inicial esencial que conduce a la captación, siembra y propagación de tau.

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

- Una propiedad favorable de un anticuerpo terapéutico anti-tau es la capacidad de bloquear la interacción entre tau y heparina que estaría presente en la superficie de las células (párrafo [0630] de la descripción). Los datos del Ejemplo 18, la Figura 16 y la Tabla 19 muestran que los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno reivindicados actualmente son capaces de inhibir la interacción de tau con heparina.

5.2.4. Por el contrario, D1 y D2 no proporcionan datos que muestren que cualquiera de los anticuerpos divulgados en D1 y D2 proporcionan la inhibición de la internalización neuronal de tau o tienen capacidad para interrumpir la interacción de tau con heparina. Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no estaría motivada a tomar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 para llegar al objeto de la presente invención.

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

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo aún continúa siendo pertinente, en la medida que los argumentos del solicitante con referencia a los efectos técnicos no son de recibo por parte de esta Oficina.

En primer lugar, con relación a los datos del Ejemplo 13 y la Tabla 17 de la Descripción donde el solicitante menciona que muestran que los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a un antígeno reivindicados actualmente proporcionan la inhibición de la internalización neuronal de tau. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que si bien el ejemplo 13 y específicamente la Tabla 17 enseña datos de variantes de 3D6 humanizadas probadas en un ensayo de internalización de Tau basado en células no se evidencia que la inhibición de internalización sea dada únicamente por los 2 cambios de los aminoácidos S52G y L54R de la CDR-L2 (Tabla 17); analizando los datos la variante reclamada hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 presenta $92,2 \pm 2,4$, sin embargo, la variante hu3D6VHv1bA11/L2-DIM9 que no comprende dichas modificaciones sino únicamente la modificación S52G presenta $96 \pm 3,5$. Ahora bien, revisando la variante h3D6VHvb8/L2-DIM4 que tiene las mismas dos mutaciones presenta $89,4 \pm 2,6$, por lo tanto, es evidente que dicho resultado e internalización no depende de las 2 modificaciones específicas (S52G y L54R).

Asimismo, no hay pruebas de la internalización del 3D6 murino que determine que las variantes humanizadas son mejores o específicamente la variante hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4. Adicionalmente, cabe aclarar que las variantes humanizadas en la Tabla 17 no solo comprenden las SEQ ID NO de los 6 CDRs como se reclaman en la reivindicación 1 sino toda la región que las convierte en humanizadas.

En segundo lugar, el solicitante argumenta que “Los datos del Ejemplo 18, la Figura 16 y la Tabla 19 muestran que los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno reivindicados actualmente son capaces de inhibir la interacción de tau con heparina”, al respecto esta Oficina aclara que en la Tabla 19 y en la figura 16 se evidencia que la actividad inhibitoria (IC50 pM) de 3D6 murino es de 409.2 la cual es mejor que la de la variante hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 la cual es de 422.7.

Por las razones anteriores, no se evidencia un efecto técnico sorprendente o mejorado en el CDR-L2 relacionado específicamente por los dos cambios S52G y L54R, por lo mismo los argumentos del solicitante son Despachados negativamente.

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

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0011644		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/020704		02/03/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
03/03/2019				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 25	
Palabras clave utilizadas	Antibodies, tau, SEQ ID NO: 8, 9, 10, 12, 14, 168, hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4,	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP:	C07K 16/18, G01N 33/68

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/STN/ISA/EPO	WO2017191560	09/11/2017	1 a 25	Reivs. 1 a 215, Fig. 10C	Y
	WO2018204546	08/11/2018	1 a 25	Reivs. 1 a 299	Y
SIPI	WO2014100600	26/06/2014	-	-	A
	WO2020163817	13/08/2020	-	-	E
	WO2017191561	09/11/2017	-	-	A
The Lens	WO2018045110	08/03/2018	-	-	A
	WO2017218707	01/03/2018	-	-	A
Google Patents	WO2018127519	12/07/2018	-	-	A
	WO2018017370	25/01/2018	-	-	A
ISA	US9321841	26/04/2016	-	-	A

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.

O

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.

(²) Categorías de documentos citados

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

“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.

Página 19 de 20

Señor ciudadano, para hacer seguimiento a su solicitud, la entidad le ofrece los siguientes canales: Teléfono en Bogotá: 601 592 04 00 - Línea gratuita a nivel nacional: 01 8000 910 165 - Dirección: carrera 13 #27-00 piso 3, Bogotá D.C., Colombia - Teléfono: 601 587 00 00 - www.sic.gov.co - e-mail: contactenos@sic.gov.co



Nuestro aporte es fundamental, al usar menos papel contribuimos con el medio ambiente

Oficio N° 2056 de 11 de febrero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0011644

“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. “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.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.
Fecha del reporte de búsqueda: (07/01/2025)	

