

Doctora

Sandra Isabel Calderón Rodríguez

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Carrera 7C No. 138-19

Oficina 901 Bogotá D.C.

**Colombia**

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 315 790 1662

Fax +57 1 812 3335

[www.tobos.com.co](http://www.tobos.com.co)

[tobos@tobos.com.co](mailto:tobos@tobos.com.co)

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2021/0011644

Solicitante: PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

Título: “ANTICUERPOS QUE RECONOCEN TAU”

**RESPUESTA AL EXAMEN DE PATENTABILIDAD NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO**

**OFICIO No. 2056**

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

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

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

**1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE**

**1.1. Reivindicaciones 1, 7, 11, 12 y 15 – Claridad**

**1.1.1.** La Examinadora establece 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.

**1.1.2.** En respuesta a esta observación, la solicitante elimina la expresión “*madura*” de las reivindicaciones 1, 7, 11, 12 y 15 del capítulo reivindicatorio modificado anexo.

**1.2. Reivindicación 2 – Falta de sustento**

**1.2.1.** La Examinadora menciona que 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.

**1.2.2.** La solicitante elimina la reivindicación 2.

**1.3. Reivindicación 4 – Falta de claridad y concisión**

**1.3.1.** La Examinadora argumenta que 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.

**1.3.2.** La solicitante elimina la reivindicación 4.

**1.4. Reivindicación 5 – Falta de claridad y concisión**

**1.4.1.** La Examinadora menciona que 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.

**1.4.2.** La solicitante elimina la reivindicación 5.

**1.5. Reivindicaciones 7 y 8 – Resultados a alcanzar**

**1.5.1.** La Examinadora establece que 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 Fcγ 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.

**1.5.2.** En cuanto a la observación a la reivindicación 7 (ahora reivindicación 4), la solicitante define la región constante por medio de incluir la característica "*en donde la región constante de cadena pesada es del isotipo IgG1*" que se encontraba en la reivindicación 9. Por lo tanto, la reivindicación 9 es eliminada.

**1.5.3.** La solicitante elimina la reivindicación 8.

#### **1.6. Reivindicaciones 10 a 13 – Falta de sustento**

**1.6.1.** La Examinadora indica que 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 o sin lisina C-terminal.

**1.6.2.** La solicitante insiste en las reivindicaciones objetadas ya que argumenta que dichas secuencias con o sin lisina C-terminal, se encuentran sustentadas en la descripción de la siguiente manera:

**1.6.2.1. Reivindicación 10 (Ahora 5):** Sustento a esta reivindicación se encuentra en los párrafos [0064] y [0397] de la presente solicitud.

**1.6.2.2. Reivindicación 11 (Ahora 6):** Sustento a esta reivindicación se encuentra en el párrafo [0055] [0275], [0358] y [0395] de la presente solicitud.

**1.6.2.3. Reivindicación 12 (Ahora 7):** Sustento a esta reivindicación se encuentra en el párrafo [0055] y [0062] de la presente solicitud.

**1.6.2.4. Reivindicación 13 (Ahora 8):** Sustento a esta reivindicación se encuentra en los párrafos [0277] y [0358] de la presente solicitud.

#### **1.7. Reivindicación 20 – Resultados a alcanzar**

**1.7.1.** La Examinadora menciona que 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.

**1.7.2.** La solicitante elimina la reivindicación 20.

#### **1.8. Reivindicaciones 22 y 23 – Falta de claridad**

**1.8.1.** La Examinadora argumenta que el objeto de las reivindicaciones 22 y 23 no es claro porque reclama un ácido nucleico por lo que codifica y no por su respectiva SEQ ID NO de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.

**1.8.2.** La solicitante incluye la reivindicación 23 en la reivindicación 22 (ahora 16) para reclamar el ácido nucleico por su respectiva SEQ ID NO. Por lo tanto, la reivindicación 23 es eliminada.

## **1.9. Reivindicación 25 – Falta de claridad**

**1.9.1.** La Examinadora indica que 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. La Examinadora sugiere reemplazar *“banquear células clonadas”* por *“hacer un banco de células”*.

**1.9.2.** La solicitante reemplaza la expresión *“banquear”* por *“hacer un banco de”* en la reivindicación 25 (ahora 18), como lo sugiere la Examinadora.

## **2. DESCRIPCIÓN**

**2.1.** La Examinadora menciona que el capítulo descriptivo de la solicitud, no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, 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.

**2.2.** En respuesta a la objeción presentada por la Examinadora, la solicitante elimina las reivindicaciones 2 y 20 para eliminar las expresiones objetadas.

**2.3.** Adicionalmente, se insiste en la expresión *“con o sin la lisina C-terminal”*, teniendo en cuenta el sustento mencionado en el punto 1.6.2. del presente memorial.

## **3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

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

| 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 |

4. NIVEL INVENTIVO

4.1. En cuanto a la reivindicación 1, la Examinadora considera que:

“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga 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, hu3D6VHv3c/ hu3D6VLv2, hu3D6VHv4/ hu3D6VLv2, hu3D6VHv4b/ hu3D6VLv2, hu3D6VHv4c/ hu3D6VLv2, 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  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     EVQLVQSGAEVVKPGATVKISKASGFNIKDYLLHWVRQRPQGLEWIGWIDPENGDTVY      60
WO_2017_191560_18     evqlvqsgaevvkpgatvkiskasgfnikdyllhwvrqrpqglewigwidpengdtvy      60
                      *****

WO_2020_180819_18     DPKFQGRATITADTSTDYAYLQLGSLTSEDYAVYFCSTLDFWGQGLTVTVSS      112
WO_2017_191560_18     dpkfqgratitadtstdtaylqlgsltseDYAVYFCSTLDFWGQGLTVTVSS      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     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

Table with 3 columns: Sequence ID, Sequence, and Score. Rows include WO\_2020180819\_168, WO\_2017191560\_A1\_13, and alignment scores for 1 and 2.

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.

Table with 3 columns: Sequence ID, Sequence, and Score. Rows include WO\_2020\_180819\_14, WO\_2017\_191560\_14, and alignment scores for 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

Table with 3 columns: Sequence ID, Sequence, and Score. Rows include multiple sequence alignments (WO\_2017\_191560\_A1\_23, WO\_2020\_180819\_122, etc.) and a large alignment score matrix at the bottom.

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 (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 inhibitora 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 | 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 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.”

4.2. En cuanto a la reivindicación 24, la Examinadora considera que:

“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, hu3D6VHvlb/, hu3D6VLv2, hu3D6VHvlc/hu3D6VLv2, hu3D6VHvld/hu3D6VLv2, hu3D6VHvle/hu3D6VLv2, hu3D6VHvlf/hu3D6VLv2, hu3D6VHv2/hu3D6VLv2, hu3D6VHv3/hu3D6VLv2, hu3D6VHv3b/hu3D6VLv2, hu3D6VHv3c/hu3D6VLv2, hu3D6VHv4/hu3D6VLv2, hu3D6VHv4b/hu3D6VLv2, hu3D6VHv4c/hu3D6VLv2, hu3D6VHv5/hu3D6VLv2, hu3D6VHvlbB6Al l/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 | EVQLVQSGAEVVKPGATVKISKASGFNIKDYLLHWVRQRPQGQLEWIGWIDPENGDTVY | 60  |
| WO_2017_191560_18 | evqlvqsgaevvkgatvkiaskasgfnikdyllhwvrqrpqglewigwidpengdtvy  | 60  |
|                   | *****                                                       |     |
| WO_2020_180819_18 | DPKFQGRATITADTSTDTAYLQLGSLTSEDVAVFCSTLDFWGQGTlVTVSS         | 112 |
| WO_2017_191560_18 | dpkfqgratitadtstdtaylqlgsltsedvavfcstldfwgqgtlvtvss         | 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 | 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 | LVSKLDS  | 7 |
|                     | **. * ** |   |

1: WO\_2020180819\_168

100.0071.43

2: WO\_2017191560\_A1\_13

71.43100.00

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 divmtqtpls slsvtlgqpasisckssqslldsdgktylnwllqkpgqspkrliylvskld 60
WO\_2020\_180819\_122 DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVGKRD 60
WO\_2017\_191560\_A1\_20 dvvmtqspslslsvtlgqpasisckssqslldsdgktylnwllqkpgqspkrliylvskld 60
WO\_2017\_191560\_A1\_21 dvvmtqspslspvtlgqpasisckssqslldsdgktylnwllqkpgqsprrliylvskld 60
WO\_2017\_191560\_A1\_22 dvvmtqspslspvtlgqpasisckssqslldsdgktylnwllqkpgqsprrliylvskld 60
sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggkcleikr 113
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPYTFGGGKLEIK- 112
sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggkcleikr 113
sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggkcleikr 113
sgvpsrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggkcleikr 113

Table with 6 columns: Index, Sequence ID, and five numerical values representing alignment metrics.

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 24 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 anticuerpos purificados por medio de métodos conocidos y de rutina por la persona normalmente versada en la materia. Además, D1 enseña anticuerpos anti-Tau humanizados como hu3D6VHv5/hu3D6VLv2 con alta afinidad como 1x10-10 (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 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 24. Por lo cual se considera obvia.”

4.3. En cuanto a la reivindicación 25, la Examinadora considera que:

“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 bankear 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 hu3D6VHv1bA11, hu3D6VHv1b/hu3D6VLv2, hu3D6VHv1c/hu3D6VLv2, hu3D6VHv1d/hu3D6VLv2, hu3D6VHv1e/hu3D6VLv2, hu3D6VHv1f/hu3D6VLv2, hu3D6VHv2/hu3D6VLv2, hu3D6VHv3/hu3D6VLv2, hu3D6VHv3b/hu3D6VLv2, hu3D6VHv3c/hu3D6VLv2, hu3D6VHv4/hu3D6VLv2, hu3D6VHv4b/hu3D6VLv2, hu3D6VHv4c/hu3D6VLv2, hu3D6VHv5/hu3D6VLv2, hu3D6VHv1bB6A1 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\_8GFNIKDYLLH10

WO\_2017\_191560\_A1\_8gfnikdyllh10

\*\*\*\*\*

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\_9WIDPENGDTVYDPKFQG17

WO\_2017\_191560\_A1\_9widpengdtvydpkfqq17

\*\*\*\*\*

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\_10LDF3

WO\_2017\_191560\_10LDF3

\*\*\*

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\_18EVQLVQSGAEVVKPGATVKISKASGFNIKDYLLHWVRQRPQGLEWIGWIDPENGDTVY60

WO\_2017\_191560\_18evqlvqsgaevvkpgatvkiskasgfnikdyllhwvrqrpqglewigwidpengdtvy60

\*\*\*\*\*

WO\_2020\_180819\_18DPKFQGRATITADTSTDTAYLQLGSLTSEDATVYFCSTLDFWGQGTLLTVSS112

WO\_2017\_191560\_18dpkfqqgratitadtsttdtaylqlgsltse dtavyfcstldfwgggtllvtvss112

\*\*\*\*\*

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\_12KSSQSLLDSDGKTYLN16

WO\_2017\_191560\_12kssqsll dsgktyln16

\*\*\*\*\*

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\_168100.0071.43

2: WO\_2017191560\_A1\_1371.43100.00

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\_14WQGFHPYT9

WO\_2017\_191560\_14wqgthfpyt9

\*\*\*\*\*

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  
WO\_2020\_180819\_122  
WO\_2017\_191560\_A1\_20  
WO\_2017\_191560\_A1\_21  
WO\_2017\_191560\_A1\_22

divmtqtplslsvtigqpasisckssqslldsdgktylnwllqkpgqspkrliylvskld 60  
DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVGKRD 60  
dvvmtqspslslsvtigqpasisckssqslldsdgktylnwllqkpgqspkrliylvskld 60  
dvvmtqspslpvtlgqpasisckssqslldsdgktylnwllqkpgqsprrliylvskld 60  
dvvmtqspslpvtlgqpasisckssqslldsdgktylnwllqkpgqsprrliylvskld 60  
\*\*\*\*\*

WO\_2017\_191560\_A1\_23  
WO\_2020\_180819\_122  
WO\_2017\_191560\_A1\_20  
WO\_2017\_191560\_A1\_21  
WO\_2017\_191560\_A1\_22

sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggtkleikr 113  
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPYTFGGGKLEIK- 112  
sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggtkleikr 113  
sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggtkleikr 113  
sgvpsrfsgsgsgtdftlkisrveaedvgvyycwqgthfpytfgggtkleikr 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 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 1x10-10 (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 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.”

4.4. La examinadora presenta los siguientes comentarios frente a los argumentos de la solicitante presentados como respuesta a la falta de nivel inventivo del primer examen de patentabilidad:

“(…) 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±2,4, sin embargo, la variante hu3D6VHv1bA11/L2-DIM9 que no comprende dichas modificaciones sino únicamente la modificación S52G presenta 96±3,5. Ahora bien, revisando la variante h3D6VHvb8/L2 DIM4 que tiene las mismas dos mutaciones presenta 89.4±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.*

*(...)*

*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.”*

## **5. Argumentos a favor del nivel inventivo de la invención**

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

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

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

**5.1.2.** Las reivindicaciones anteriores 1 a 25 fueron rechazadas por supuesta falta de nivel inventivo frente a los documentos D1 (WO 2017/191560) y D2 (WO 2018/204546). No obstante, dado que las reivindicaciones 2, 4, 5, 8, 9, 20 y 23 han sido eliminadas, el rechazo por falta de nivel inventivo respecto de estas ya no es aplicable. Por lo tanto, la solicitante presenta los siguientes argumentos para refutar el rechazo de las reivindicaciones anteriores 1, 3, 6, 7, 10-19, 21, 22, 24 y 25.

**5.1.3.** El anticuerpo actualmente reivindicado se diferencia de los divulgados en D1 y D2 por las secuencias de las CDR (regiones determinantes de la complementariedad) especificadas. La solicitud actual presenta datos que comparan directamente el anticuerpo reivindicado con un anticuerpo ejemplar divulgado en D1 (documento más cercano del estado de la técnica), demostrando que el anticuerpo reivindicado exhibe características superiores en múltiples aspectos. En particular, se evidencian mejoras frente al anticuerpo comparador de D1 en los siguientes aspectos:

- Mayor afinidad por tau recombinante (véase párrafo [0600], Tabla 15);
- Mayor termoestabilidad y título de expresión (véase párrafo [0604], Tabla 16);

- Mejora en la inhibición de la internalización de tau en un modelo celular (véase párrafo [0610], Tabla 17);
- Mejora en la inhibición de la interacción tau/heparina (véase párrafo [0631], Tabla 19);
- Mejora en la unión a múltiples especies de tau fibrilar (véase párrafo [0636], Tabla 20).

**5.1.4.** Las mejoras en la inhibición de la internalización de tau y de la interacción tau/heparina son especialmente relevantes para la aplicación terapéutica del anticuerpo, ya que se espera que estas funciones tengan una relevancia clínica directa en la prevención y tratamiento de enfermedades mediadas por tau. Optimizar estas funciones en anticuerpos dirigidos a enfermedades devastadoras con opciones terapéuticas limitadas representa un avance significativo.

**5.1.5.** El párrafo [0607] explica que bloquear la internalización neuronal de tau *“probablemente bloquearán la transmisión de tau”*. Por tanto, una mejora en la capacidad de bloquear la internalización de tau incrementa el valor terapéutico del anticuerpo en la prevención o tratamiento de las enfermedades mediadas por tau.

**5.1.6.** Asimismo, el párrafo [0629] indica que *“la internalización de tau en las células está mediada por la interacción inicial de tau con proteoglicanos de sulfato de heparina asociados a la superficie (HSPG), y que esta interacción es un paso inicial esencial que conduce a la captación, siembra y propagación de tau”*. El mismo párrafo señala que *“una propiedad favorable de un anticuerpo anti-tau terapéutico sería la capacidad de bloquear la interacción entre tau y heparina que estaría presente en la superficie de las células”*. Por tanto, los datos muestran que el anticuerpo reclamado exhibe una mejora en la inhibición de la interacción tau y heparina, lo cual es una mejora significativa de relevancia clínica.

**5.1.7.** Estas mejoras se han demostrado para el anticuerpo denominado **hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4** (siguiendo el formato de nomenclatura “cadena pesada/cadena ligera”), que incluye las CDRs reclamadas en la reivindicación 1. Las cadenas pesada y ligera de este anticuerpo también se denominan, respectivamente, *“hu3D6Hu5”* y *“hu3D6VLv2 L37Q\_S52G\_L54R”* (como se observa, por ejemplo, en la fila 4 de la Tabla 12 de la presente solicitud).

**5.1.8.** El anticuerpo reivindicado se compara en los Ejemplos con el anticuerpo *“hu3D6VHv1bA11/hu3D6VLv2”*, el cual se describe en la solicitud como el *“anticuerpo parental”*. Este también está descrito en D1 con el mismo nombre y los mismos identificadores de secuencia (VH SEQ ID NO: 18, VL SEQ ID NO: 21), como se ve en los párrafos [0052], [0111] y [0114], así como en la reivindicación 117 de D1.

**5.1.9.** La comparación directa entre los anticuerpos ahora reclamados y el anticuerpo de ejemplo de D1 se detalla explícitamente en los Ejemplos de la solicitud. A continuación, se repiten las declaraciones explícitas de comparación en los Ejemplos de la presente solicitud para cada mejora alegada:

**[0600]** Se observó que varias variantes desimmunizadas mantuvieron la afinidad del anticuerpo parental al compararse los valores de KD.

**[0602]** También se analizaron la termoestabilidad y los títulos de expresión, comparando las variantes con el anticuerpo parental.

**[0606]** Se seleccionaron siete anticuerpos para evaluar su actividad de neutralización en un modelo celular de internalización de tau. Las sustituciones en las cadenas pesada y ligera respecto al anticuerpo parental fueron anotadas.

**[0631]** Se observa que la variante hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 exhibe una mejora significativa en la actividad inhibitoria en comparación con el anticuerpo parental hu3D6VHv1bA11/hu3D6VLv2, lo cual es atribuible a las variantes de aminoácidos presentes en la CDR de la cadena ligera. Como se demuestra en la Figura 16 y la Tabla 19, hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 mantiene una actividad inhibitoria más cercana a la del anticuerpo murino de referencia (IC50 = 422,7 pM frente a 409,2 pM), mientras que el anticuerpo parental muestra una actividad inferior (IC50 = 564,6 pM). Este resultado indica que la variante reclamada no solo conserva en mayor medida las propiedades del anticuerpo murino, sino que también presenta una mejora funcional concreta y cuantificable atribuible a las modificaciones introducidas en su región determinante de complementariedad (CDR), lo cual respalda su carácter inventivo frente al estado de la técnica representado por D1.

**[0636]** Se demuestra que la variante hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 presenta una mejora en su capacidad de unión a formas fibrilares de tau en comparación con el anticuerpo parental hu3D6VHv1bA11/hu3D6VLv2, lo cual se atribuye a las variantes de aminoácidos en la CDR de la cadena ligera. Tal como se muestra en la Figura 17 y la Tabla 20, ambas formas humanizadas del anticuerpo 3D6 evaluadas en el ensayo exhibieron una fuerte unión a las formas fibrilares de tau, independientemente de si los agregados contenían únicamente isoformas 4R o una mezcla de isoformas 3R y 4R. No obstante, hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 mostró una mayor afinidad de unión a ambas especies (EC50 = 191,8 pM) en comparación con hu3D6VHv1bA11/hu3D6VLv2 (EC50 = 236,7 pM), lo que evidencia una mejora funcional directamente relacionada con las modificaciones introducidas en la región CDR de la cadena ligera y apoya el carácter inventivo de la presente invención frente al estado de la técnica.

**5.1.10.** La comparación directa con los anticuerpos descritos en D1 (WO2017/191560) también se menciona en el párrafo [0341] de la presente solicitud en donde además se menciona este documento WO2017/191560, el cual establece:

*“Algunos anticuerpos humanizados exhiben inmunogenicidad reducida, mayor afinidad, mayor termoestabilidad y/o expresión mejorada en relación con las formas humanizadas previamente descritas del anticuerpo 3D6 (ver WO 2017/191560), hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 demostró afinidad mejorada, como lo evidencias los números de tasa, fuera de tasa y Kd, sobre el hu3D6VHv1bA11/hu3D6VLv2. hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 demostró mayor termoestabilidad y título sobre hu3D6VHv1bA11/hu3D6VLv2 parental”*

**5.1.11.** Por tanto, los datos de la solicitud demuestran que el anticuerpo reivindicado presenta mejoras frente al estado de la técnica más cercano (D1) en términos de afinidad de unión (números de tasa, fuera de tasa y  $K_D$ ), termoestabilidad, expresión, inhibición de la internalización de tau, inhibición de la interacción tau-heparina y afinidad por múltiples especies de tau fibrilar.

**5.1.12.** Adicionalmente, el anticuerpo reivindicado consigue estas mejoras funcionales presentando una menor inmunogenicidad respecto al anticuerpo parenteral (arte previo). En el Ejemplo 11, se describe que la cadena ligera del anticuerpo parental (hu3D6VLv2) contiene secuencias potencialmente inmunogénicas, las cuales fueron sustituidas de manera específica (como se muestra en negrilla en la Tabla 10), incluyendo las mutaciones S52G y L54R en la CDR-L2 del anticuerpo reivindicado.

**5.1.13.** En consecuencia, el anticuerpo ejemplificado representa una mejora comprobable frente al estado de la técnica más cercano, como se demuestra mediante una comparación directa con un anticuerpo ejemplar de la técnica anterior más cercana. Además, las reivindicaciones también implican actividad inventiva respecto a D2, que se considera aún más alejado del anticuerpo reivindicado. Las mejoras descritas anteriormente también son aplicables frente a D2, de manera que el anticuerpo ahora reclamado cuenta con nivel inventivo sobre D1 y D2.

**5.1.14.** Con respecto a los comentarios de la Examinadora sobre la contribución de las sustituciones S52G y L54R en las CDR de la cadena ligera, la presente solicitud afirma explícitamente que es probable que algunas de las mejoras sorprendentes proporcionadas por el anticuerpo reivindicado se deban a las secuencias de las CDR. Esto se explica al analizar los datos clínicamente relevantes relacionados con la mejora de la inhibición de la interacción tau/heparina en la Tabla 19 y la unión favorable a múltiples tipos de tau fibrilar en la Tabla 20. El análisis de la interacción tau/heparina en el párrafo [0631] indica que los datos de la actividad inhibitoria sugieren que la mejora se *“debe a las variantes en la CDR de cadena ligera”*. Asimismo, al analizar el perfil de unión favorable del anticuerpo reivindicado con respecto a múltiples tipos de tau fibrilar, el párrafo [0636] observa que: *“lo que indica una mejora en la capacidad de unión de variantes de hu3D6VHv1bA11/L2-DIM4 en la CDR de la cadena ligera”*.

**5.1.15.** Tiene sentido técnico que las mejoras se deban a las secuencias de CDR, ya que la variación entre el anticuerpo reivindicado y el anticuerpo parental (de la técnica anterior) se concentra principalmente en la CDR2 de la cadena ligera (mutaciones S52G y L54R). Por lo tanto, el efecto técnico puede atribuirse con credibilidad a dichos cambios en la CDR.

**5.1.16.** Por todas las razones expuestas, solicitamos que se retire la observación de falta de actividad inventiva respecto de las reivindicaciones 1, 3, 6, 7, 10–19, 21, 22, 24 y 25 frente a los documentos D1 y D2.

**5.1.17.** Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones 1, 24 (ahora 17) y 25 (ahora 18), 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.

6. Presento pago por la tasa de modificación a solicitud en trámite. No se presenta pago por tasa de reivindicaciones adicionales, por cuanto el número de reivindicaciones actuales disminuyó a 18.

7. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

tobos@tobos.com.co

0621110co\_memorial2examen\_190625.docx