

Doctora
EDNA MARCELA RAMIREZ OROZCO
Director Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.
Calle 151 No. 18A-34
Oficina 409 Bogotá D.C.
C.P. 110131166 - Colombia
NIT 900.367.556-3
Tel +57 1 526 0350
Tel +57 1 805 1166
Cel +57 320 334 0887
<http://www.tobos.com.co>
tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2018/0009434
Solicitantes: MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY y
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (“THE GOVERNMENT”)
Título de la invención: “Anticuerpos Monoclonales contra la Proteína NS1
del Virus del Dengue, Composiciones y Kits que los comprenden”

COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN Y SUSTENTO A MODIFICACIÓN VOLUNTARIA A REIVINDICACIONES

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 las instituciones MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY y THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (“THE GOVERNMENT”), respetuosamente me dirijo a usted con el fin de presentar un complemento a la respuesta al examen de fondo y una modificación voluntaria a las reivindicaciones.

1. COMENTARIOS ADICIONALES SOBRE EL LISTADO DE SECUENCIAS

1.1. La Examinadora rechaza la modificación presentada del listado de secuencias en formato ST25, radicada el 02 de abril de 2019, puesto que no se realizó el pago de la tasa respectiva. Adicionalmente, la Examinadora establece que se incluyen las SEQ ID NO: 28 y 33 a 37, que no habían sido incluidas en las figuras 10, 11, 18 a 21 y 27 de la solicitud presentadas el 10 de septiembre de 2018, por lo cual el listado de secuencias presentado el 02 de abril de 2019 se considera como una ampliación del objeto de la solicitud.

1.2. En respuesta a esta observación, las solicitantes aclaran que las secuencias SEQ ID NO: 28 y 33 a 37 corresponden a las secuencias de aminoácidos de los epítomos lineales en las proteínas virales NS1 que fueron definidas experimentalmente, las cuales se muestran en la Tabla 2 de la descripción de la presente solicitud, por lo cual el listado de secuencias modificado no representa una ampliación de la materia de la solicitud.

1.3. Adicionalmente, se anexa a este complemento una versión legible de la tabla 2 del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

2. MODIFICACIONES VOLUNTARIAS A LAS REIVINDICACIONES

2.1. Las solicitantes desean presentar unas modificaciones a las reivindicaciones como se presenta a continuación para dar mayor detalle sobre la materia que se busca reclamar. Las modificaciones se realizan sobre el pliego de reivindicaciones presentado el 10 de septiembre de 2018 con el radicado número NC2018/0009434, es decir el día de la presentación de la solicitud. Adjunto el archivo que contiene dichas modificaciones, en su versión con cambios resaltados y en su versión en limpio para facilidad de revisión. A continuación, se pasará a explicar los cambios:

- El capítulo reivindicatorio ha sido modificado de tal forma que el término “*par de anticuerpos*” es retirado, y en cambio, se reemplaza por el término “*un kit diagnóstico*” que comprende por lo menos un par de anticuerpos, se incluyen las secuencias SEQ ID NO’s de sus regiones variables de cadena ligera y pesada.
- Las reivindicaciones 3, 6, 8 – 10, 17, 19, 20 y 23 han sido retiradas.
- La reivindicación 1 ha sido modificada de manera que recita específicamente las secuencias SEQ ID NO’s y los CDR’s comprendidos por cada anticuerpo reclamado. El soporte de esta modificación se encuentra en las siguientes secciones del capítulo descriptivo de la presente solicitud: La reivindicación 8 (ahora cancelada); página 3, líneas 3 – 12; página 20, líneas 23 – 30; página 29, líneas 14 – 18; figuras 1, 3 – 7; y figuras 18 -22.
- Las reivindicaciones 2, 4 (ahora reivindicación 3), 5 (ahora reivindicación 4) y 7 (ahora reivindicación 5) han sido enmendadas y ahora dependen del “kit de diagnóstico” reclamado en la reivindicación 1. Lo anterior se encuentra sustentado en las reivindicaciones originales, ya que el kit de diagnóstico comprende los pares de anticuerpos coincidentes de las reivindicaciones originales 2, 4, 5 y 7.
- La reivindicación 5 (ahora reivindicación 4) fue levemente modificada para incluir los términos “*avidina*” y “*biotina*”. La modificación realizada se encuentra sustentada en la página 20, líneas 31 – 34 de la descripción.
- Las reivindicaciones 13 (ahora reivindicación 8), 14 (ahora reivindicación 9), y 15 (ahora reivindicación 10) han sido modificadas para reclamar un método “*in vitro*” como lo sugirió la Examinadora. Adicionalmente, el término “*kit de diagnóstico*” se ha incluido en la reivindicación 14 (ahora reivindicación 9).
- La reivindicación 16 (ahora reivindicación 11) ahora refiere un anticuerpo “*monoclonal*”, lo anterior se encuentra sustentado en la página 2, líneas 14 – 16 de la descripción de la presente solicitud, y las figuras 18 – 22.
- Las reivindicaciones restantes se han modificado para incluir las dependencias adecuadas.

3. PAGO POR MODIFICACIÓN A SOLICITUD EN TRÁMITE Y REIVINDICACIONES ADICIONALES

3.1. Debido a las modificaciones de los puntos 1 y 2 del presente escrito, se realiza pago de la tasa por modificación. Adicionalmente se presenta el pago por cuatro reivindicaciones adicionales para la evaluación por cuanto el capítulo reivindicatorio actual cuenta con 14 reivindicaciones en total.

4. COMENTARIOS ADICIONALES SOBRE LAS OBJECIONES DE LA EXAMINADORA

4.1. La Examinadora objeta las reivindicaciones 1 a 7 puesto que el preámbulo de cada una de ellas se refiere a dos objetos mediante la expresión: *“par de anticuerpos”*, teniendo en cuenta que solo es permisible reclamar un único objeto por reivindicación.

Para atender esta observación, las solicitantes presentan un capítulo reivindicatorio modificado en donde el término *“par de anticuerpos”* es retirado, y en cambio, se sustituye por *“un kit diagnóstico”* que comprende por lo menos un par de anticuerpos. De este modo, las solicitantes reclaman un único objeto por reivindicación.

4.2. La Examinadora argumenta que las reivindicaciones 1, 2, 6 y 7 no se encuentran debidamente sustentadas en la descripción porque se refieren a dos moléculas de anticuerpo que pretenden ser definidas únicamente mediante su funcionalidad, sin referir ninguna característica estructural, en su lugar incluyen las expresiones: *“(…) presente en una muestra biológica a través de un inmunoensayo intercalado, en donde el par de anticuerpos coincidentes no detectará ningún otro serotipo de proteína NS1 del virus del dengue presente en una muestra biológica”, “(…) no detectará ninguna proteína del virus Zika presente en la muestra biológica”, “(…) el inmunoensayo intercalado está en un formato de ensayo de flujo lateral (LFA)” o “no detecta el virus de la fiebre amarilla en una muestra (…)”*. La Examinadora señala que dichas expresiones hacen referencia a la utilización del objeto reclamado en métodos de diagnóstico y no corresponden a características técnicas de la molécula reclamada.

Para atender esta objeción, las solicitantes indican que la reivindicación 1 ha sido enmendada de manera que recita específicamente las secuencias SEQ ID NO's y los CDR's comprendidos por cada anticuerpo reclamado.

Asimismo, las solicitantes señalan que la expresión *“(…) presente en una muestra biológica a través de un inmunoensayo intercalado, en donde el par de anticuerpos coincidentes no detectará ningún otro serotipo de proteína NS1 del virus del dengue presente en una muestra biológica”*, ha sido retirada de la reivindicación 1.

Por otra parte, la reivindicación 6 ha sido retirada.

Con respecto a las expresiones de las reivindicaciones 2 y 7 (ahora reivindicación 5): *“(…) no detectará ninguna proteína del virus Zika presente en la muestra biológica”*, y *“no detecta el virus de la fiebre amarilla en una muestra (…)”*, las solicitantes desean insistir que dichas expresiones corresponden a limitaciones negativas, las cuales se encuentran enteramente sustentadas en la descripción, particularmente en la página 9, líneas 1 a 4 de la solicitud.

4.3. La Examinadora sostiene que las reivindicaciones 3, 16 y 17 no son claras debido a que reclaman

dos moléculas de anticuerpos mediante la nomenclatura: “55/411, 323/55, 323/411, 323/626, 626/55, 271/912, 1/164 y 850/243” o “Ab 55, Ab 271, Ab 323, Ab 411 y Ab 626”, la cual se refiere a la numeración presente en los dibujos y no corresponde al número de identificación de secuencia (SEQ ID NO).

En respuesta a la observación de la Examinadora, las solicitantes señalan que las reivindicaciones 3 y 17 han sido retiradas en el capítulo reivindicatorio presentado.

Con respecto a la reivindicación 16 (ahora reivindicación 11), las solicitantes la modifican de manera que se reemplazan los nombres de los anticuerpos por las regiones variables de cadena pesada y ligera que poseen CDR's de secuencias específicas SEQ ID NO's. Lo anterior se encuentra sustentado en las figuras 18 a 22 presentadas en el capítulo descriptivo de la solicitud.

4.4. La Examinadora establece que la reivindicación 17 no es clara y tampoco se sustenta en la descripción puesto que reclama un anticuerpo monoclonal caracterizado mediante un porcentaje de identidad de “*por lo menos 90%*” con respecto a una molécula de referencia, sin que se suministren las secuencias de los seis CDR's de las moléculas de partida, por lo que abarca un indeterminado número de variantes que no han sido exploradas en la solicitud y para las cuales no hay certeza de su bioactividad, toda vez que presentarían sustituciones en regiones fundamentales para el reconocimiento al antígeno como lo son los CDR's.

En respuesta a esta observación, las solicitantes retiran la reivindicación 17 del capítulo reivindicatorio de la solicitud.

4.5. La Examinadora objeta la reivindicación 19, por cuanto reclama un anticuerpo monoclonal definido mediante su funcionalidad, mediante la referencia al epítipo reconocido, sin suministrar ninguna característica estructural, por lo cual comprende una infinidad de posibles estructuras que no han sido exploradas en la solicitud.

Para atender esta objeción, las solicitantes retiran la reivindicación 19 del capítulo reivindicatorio de la solicitud.

4.6. La Examinadora argumenta que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), debido a que reclama un anticuerpo o un par de anticuerpos de unión a la proteína NS1 del virus del dengue que puede comprender cualquier estructura; no obstante, la solicitud únicamente presenta un desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para los anticuerpos caracterizados por las regiones variables de cadena pesada y ligera SEQ ID NO 9 y 11, 13 y 15, 17 y 19, 21 y 23 o 25 y 27 (Figs. 18 a 22).

Las solicitantes consideran que el pliego reivindicatorio modificado presentado, el cual reclama secuencias específicas de aminoácidos, ahora se encuentra enteramente sustentado por la descripción.

Particularmente, las reivindicaciones prefieren que los pares de anticuerpos coincidentes comprendan regiones variables de cadena pesada y ligera, y a su vez estas comprendan los CDR's de las siguientes secuencias definidas SEQ ID NO's: 9 y 11, 13 y 15, 17 y 19, 21 y 23, o 25 y 27.

5. ARGUMENTOS ADICIONALES A FAVOR DE LA NOVEDAD DE LA INVENCION

5.1. Frente a la opinión de la Examinadora sobre la novedad de invención que se encuentra afectada por los documentos D1 y D2, las solicitantes desean agregar a sus argumentos en la respuesta del examen que la enmienda realizada a la reivindicación 1 presenta características técnicas esenciales más específicas, las cuales caracterizan los anticuerpos reclamados a partir de las regiones variables de cadena pesada y liviana que comprenden los CDR's de las secuencias específicas SEQ ID NO's.

5.2. Por lo anterior, las solicitantes consideran que la invención y en particular, las reivindicaciones dependientes 2, 7 (nueva reivindicación 5) cumplen con el requisito de novedad.

6. ARGUMENTOS ADICIONALES A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

6.1. La solicitante desea agregar a sus argumentos en la respuesta del examen que la objeción a nivel inventivo por parte de la Examinadora se hace a partir de la expresión "*un par de anticuerpos coincidentes*" y que dicho par de anticuerpos, no se encuentra definido a partir de secuencias específicas u otras características estructurales. Sin embargo, las solicitantes desean aclarar que las modificaciones realizadas mediante este complemento de información proporcionan nivel inventivo sobre los documentos del estado de la técnica citados por la Examinadora, debido a que la reivindicación 3 ha sido retirada y la reivindicación 1 ha sido modificada para reclamar secuencias específicas de aminoácidos.

6.2. Asimismo, las solicitantes afirman que las enseñanzas de D2 no le restan nivel inventivo a la presente solicitud por cuanto las reivindicaciones presentadas en este complemento reclaman que los anticuerpos comprendan las regiones variables de cadena pesada y ligera, que específicamente comprenden las secuencias de CDR's preferidas. Mientras que, D2 divulga un ensayo que utiliza un anticuerpo monoclonal, como por ejemplo mAb 528.292; y un anticuerpo policlonal de conejo (Columna 5, líneas 12 +; Columna 13, líneas 9 a 19)

6.3. Por lo tanto, el documento D2 enseña un ensayo que utiliza un anticuerpo monoclonal y un anticuerpo policlonal que detecta el NS1 de todos los serotipos DENV (Columna 5, líneas 8 a 21), sin embargo, los anticuerpos monoclonales especificados en D2 son diferentes que los reclamados en la presente invención, los cuales son caracterizados específicamente por las listas de secuencias SEQ ID NO's que comprenden los CDR's de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera.

6.4. Además, las solicitantes indican que entre los anticuerpos monoclonales enseñados por D2 se encuentran los anticuerpos monoclonales pan- Dengue los cuales reconocen todos los serotipos del virus

del Dengue, por lo que carecen de la capacidad para distinguir un serotipo del otro (Figura 3, figura 5, ejemplo 5 (Columna 14), tablas 2 y 3(Columnas 14 y 15, respectivamente)

6.5. Con respecto al documento D3, las solicitantes señalan que una persona normalmente versada en la materia no habría incluido las enseñanzas contenidas en esta solicitud en la invención del documento D2, para así obtener los pares de anticuerpos y el método de detección del virus del dengue reclamado en la presente solicitud.

6.6. El documento D3 se refiere a un kit diagnóstico que comprende un anticuerpo de captura, el cual es **una combinación de tres anticuerpos monoclonales**: 2E8A5, DV2-M6 y 4B14A1, así como un anticuerpo de detección (3B1A15) combinado con un marcador que puede ser biotina, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, oro coloidal o fluoresceína. El kit comprende además una solución de tratamiento para la muestra a evaluar, un control positivo, un control negativo, una solución concentrada de lavado, una solución cromogénica y una composición líquida de terminación (párrafos [0010] a [0011] y [0044] a [0053]), por lo cual es un kit más complejo que el reclamado en la presente solicitud.

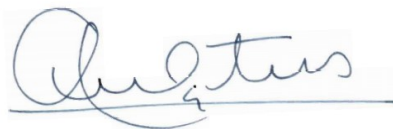
6.7. Además, el método de obtención de los anticuerpos monoclonales de la invención reclamada en D3, contrario a lo divulgado en la presente solicitud, incluye tres protocolos de inmunización para cada uno de los tres serotipos del dengue evaluados: DV2NS1, DV3NS1 y DV4NS1 (párrafos [0018] a [0021]).

Asimismo, el documento D3 no menciona que el kit reclamado no presente reactividad cruzada con el virus del Zika.

6.8. Teniendo en cuenta lo anterior, los documentos citados en el arte previo, ya sea en combinación o de manera individual, no llevarían a una persona normalmente versada en la materia a obtener los anticuerpos monoclonales ni los pares de anticuerpos reclamados en la presente solicitud. En consecuencia, las reivindicaciones 4, 5, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 18 (ahora reivindicaciones 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12) cuentan con nivel inventivo frente a las enseñanzas de D2 y D3.

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

0612210co_memorialcomplementosic_201120.docx