

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

Señores
PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “UN MÉTODO PARA DETECTAR TRANSTIRETINA (TTR) MAL PLEGADA EN UNA MUESTRA BIOLÓGICA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/054723

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de octubre de 2018.

PRIORIDADES: US 62/569,438 06 de octubre de 2017.
US 62/579,817 31 de octubre de 2017.
US 62/647,582 23 de marzo de 2018.

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, la cual fue radicada el 20 de mayo de 2022 bajo el número NC2020/0005587, 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 detectar los agregados con plegamiento anormal de la transtiretina (TTR) para el tratamiento de enfermedades relacionadas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica, comprendiendo el método: (a) poner en contacto una muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y (b) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (a), si hubiere, para indicar presencia o ausencia de TTR mal plegada.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 20 de mayo de 2022 bajo el número NC2020/0005587.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0005587 el 20 de mayo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “UN MÉTODO PARA DETECTAR TRANSTIRETINA (TTR) MAL PLEGADA EN UNA MUESTRA BIOLÓGICA”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"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:

- Las reivindicaciones 1 y 10 no son claras porque se refieren a un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica, sin caracterizar estructuralmente el anticuerpo reportero, en razón a que menciona que dicha molécula de unión se selecciona del grupo que consiste en “(...) - un anticuerpo 8C3, - un anticuerpo 7G7, (...) - un anticuerpo MFD101, - un anticuerpo MDF102, - un anticuerpo MFD103, - un anticuerpo MFD105, - un anticuerpo MFD107, - un anticuerpo MFD108, - un anticuerpo MFD109, - un anticuerpo MFD111, - un anticuerpo MFD114 (...)”. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del proceso reclamado. Se le sugiere al solicitante incluir en la reivindicación independiente las características técnicas esenciales estructurales del anticuerpo reportero, esto se logra indicando las secuencias de aminoácidos completas (Con su respectivo SEQ ID No.) para las regiones variables de cadena ligera y pesada o para las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- Las reivindicaciones 1 y 10 no son claras porque definen un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica en términos de elementos de la descripción, debido a que, se indica que el anticuerpo reportero se selecciona del grupo que consiste en “(...) - un anticuerpo 8C3, - un anticuerpo 7G7, (...) - un anticuerpo MFD101, - un anticuerpo MDF102, - un anticuerpo MFD103, - un anticuerpo MFD105, - un anticuerpo MFD107, - un anticuerpo MFD108, - un anticuerpo MFD109, - un anticuerpo MFD111, - un anticuerpo MFD114 (...)”, las cuales son denominaciones que han sido otorgadas arbitrariamente por el solicitante en el capítulo descriptivo para dichas moléculas. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas, figuras u otros elementos de



Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar dichas referencias.

- Las reivindicaciones 3 y 12 no son claras porque hacen mención a una ATTR hereditaria en términos de que esta *“presenta una mutación seleccionada del grupo que consiste en V30M, Y114C, G47R, S50I, T49S, F33V, A45T, E89K, E89Q, y V122I”* sin indicar la secuencia de aminoácidos de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) donde se realizan dichas modificaciones. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 5 y 14 no son claras porque hacen mención a que el anticuerpo reportero es *“un anticuerpo que se une dentro de los residuos 89-97, 118-122, 115-124, 53-63, 54-61, 36-49, 49-61, 109-121, 30-66, 70-127, 80-127, 90-127, 100-127, 110-127, o 115-127 de TTR”*, sin indicar la secuencia de aminoácidos de referencia (Con su respectivo SEQ ID No.) donde se encuentran dichos residuos aminoácidos. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 8 no es clara porque no define el anticuerpo reportero anti-TTR policlonal en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las regiones variables de cadena ligera (VL) y pesada (VH) o para las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y, definir el anticuerpo anti-TTR policlonal a partir de su estructura aminoácida completa.
- Las reivindicaciones 9 y 15 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un método para determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica, sin caracterizar el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos completas (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las regiones variables de cadena ligera (VL) y pesada (VH) o para las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno. Además, no se incluye la secuencia de referencia del antígeno sobre la cual se señalan las posiciones del epítipo, siendo que, la solicitud no ha explorado una metodología como la reclamada que pueda desarrollarse empleando dos anticuerpos de unión a diferentes epítopos de TTR que comprendan cualquier posible estructura aminoácida. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente e incluir todas las características técnicas esenciales estructurales y funcionales de la invención, por lo que, se sugiere al solicitante restringirse a una razonable generalización de las moléculas de anticuerpo exploradas en la solicitud que se encuentran soportadas en la descripción, esto se logra incluyendo las secuencias completas de aminoácidos para las regiones variables de cadena ligera y pesada o para las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno de los anticuerpos de captura y reportero que son elementos esenciales para llevar a cabo dicha metodología.



Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

- Las reivindicaciones 1 y 10 no son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de proceso es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y en el caso de contener otras modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 9 y 15 no son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente un método para determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de proceso es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y en el caso de contener otras modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 16 y 17 no son claras porque no definen un “*kit*” en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido, el indicar que el kit comprende “*un anticuerpo anti-TTR policlonal*” sin definir su estructura aminoácida específica (Con su respectiva SEQ ID No.), no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad de cada componente de manera individual. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. 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. Lo anterior porque, se reclama un método para determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica con cualquier anticuerpo de captura que se une que específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR o a un epítipo dentro de los residuos 101-109 de TTR; y con cualquier anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de TTR. En este sentido, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica para métodos que emplean los anticuerpos 14G8, 9D5 y 18C5 (caracterizados por secuencias de aminoácidos específicas con sus respectivos SEQ ID No.) y sus variantes humanizadas cuyas secuencias específicas se encuentran en la Tabla 3 y las Páginas 127 a 143 del capítulo descriptivo.



Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes (...)”

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 06 de octubre de 2017, 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	US20170058023	“Anti-transthyretin antibodies”	02 de marzo de 2017
D2	Galant, N. J. <i>Scientific reports</i>	“Substoichiometric inhibition of transthyretin misfolding by immune-targeting sparsely populated misfolding intermediates: a potential diagnostic and therapeutic for TTR amyloidoses”	28 de abril de 2016

D1¹ divulga un anticuerpo que se unen específicamente a la transtiretina (TTR) que pueden ser usados en el diagnóstico de la amiloidosis por TTR (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga una metodología para la inhibición de la formación de las fibrillas de transtiretina (TTR) a concentraciones subestequiométricas, empleando un anticuerpo (misTTR) que se dirige a los residuos 89-97 de TTR que es un epítipo enterrado en el tetrámero, pero, expuesto en el monómero (Pág. 1, Resumen).

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. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0005587 del 20 de mayo de 2022) refiere a: *“Un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica, comprendiendo el método: (a) poner en contacto una muestra biológica con un anticuerpo de captura 9D5 que comprende las CDRs de cadena*

¹<https://patents.google.com/patent/US20170058023A1/en?q=US2017058023>
²Galant, N. J., Bugyei-Twum, A., Rakhit, R., Walsh, P., Sharpe, S., Arslan, P. E., Westermarck, P., Higaki, J. N., Torres, R., Tapia, J., & Chakrabarty, A. (2016). Substoichiometric inhibition of transthyretin misfolding by immune-targeting sparsely populated misfolding intermediates: a potential diagnostic and therapeutic for TTR amyloidoses. *Scientific reports*, 6, 25080. <https://doi.org/10.1038/srep25080>. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122057/>.

Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

pesada CDR-H1 de SEQ ID NO: 75, CDR-H2 de SEQ ID NO: 76 y CDR-H3 de SEQ ID NO: 77, y las CDRs de cadena ligera CDR-L1 de SEQ ID NO: 78, CDR-L2 de SEQ ID NO: 79 y CDR-L3 de SEQ ID NO: 80, y se une específicamente a un epítope dentro de los residuos 89-97 de TTR, y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítope diferente de TTR (...). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica, que comprende:	Un método para determinar la concentración de especies reactivas a TTR y/o diagnosticar la enfermedad ATTR que comprende (Pág. 28, Párr. [0356] y Pág. 49, Párr. [0454]).
(a) poner en contacto una muestra biológica con un anticuerpo de captura 9D5 que comprende las CDRs de cadena pesada CDR-H1 de SEQ ID NO: 75, CDR-H2 de SEQ ID NO: 76 y CDR-H3 de SEQ ID NO: 77, y las CDRs de cadena ligera CDR-L1 de SEQ ID NO: 78, CDR-L2 de SEQ ID NO: 79 y CDR-L3 de SEQ ID NO: 80, y se une específicamente a un epítope dentro de los residuos 89-97 de TTR, y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítope diferente de TTR seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo MFD101, un anticuerpo MDF102, un anticuerpo MFD103, un anticuerpo MFD105, un anticuerpo MFD107, un anticuerpo MFD108, un anticuerpo MFD109, un anticuerpo MFD111, un anticuerpo MFD114 (...).	Contactar una muestra con un anticuerpo de captura denominado 9D5 (que se une a los residuos 89 a 97 de TTR SEQ ID NO: 113) (Pág. 11, Párr. [0207]) y un anticuerpo de detección anti-TTR (Págs. 25 y 26, Ejemplo 4, Tabla 4). El anticuerpo 9D5 se caracteriza por su capacidad para unirse a formas de TTR monoméricas, mal plegadas y tiene una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 16 (Pág. 1 Párr. [0008] - Pág. 11, Párr. [0207]).
(b) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (a), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada.	Detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich (Pág. 26, Ejemplo 4, Tabla 4). Detectar la imagen formada por el complejo de los dos anticuerpos en el lector de MSD (Págs. 49 y 50, Párr. [0454]).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona un método para determinar la concentración de especies reactivas a TTR y/o diagnosticar la enfermedad ATTR que comprende (Pág. 28, Párr. [0356] y Pág. 49, Párr. [0454]) contactar una muestra de plasma con un anticuerpo de captura denominado 6C1 (que se une a los residuos 89 a 97 de TTR SEQ ID NO: 113) y un anticuerpo de detección anti-TTR humana denominado 8C3 que está unido a un “sulfo-tag” (Pág. 28, Párr. [0356] y Pág. 49, Párr. [0454]) y, detectar la imagen formada por el complejo de los dos anticuerpos en el lector de MSD (Págs. 49 y 50, Párr. [0454]). Además, se indica que las muestras de plasma provienen de individuos enfermos que tienen la mutación V30M en TTR (Pág. 28, Párr. [0356]). Así mismo, D1 se refiere a métodos de diagnóstico de la amiloidosis mediada por transtiretina que comprenden contactar una muestra biológica con una cantidad defectiva de alguno de los anticuerpos allí incluidos y detectar la unión a la transtiretina en donde la unión del anticuerpo indica la presencia de la amiloidosis; el método también puede comprender, comparar la unión del anticuerpo a la muestra biológica con relación a la unión del anticuerpo a una muestra control en donde la unión del anticuerpo en mayor medida a la muestra biológica indica amiloidosis (Pág. 3, Párr. [0027]) y, señala que, los anticuerpos empleados pueden ser 9D5 y 14G8 que comprenden los seis CDR’s con las SEQ ID NO: 13-15 y 24 a 26 y 67-69 y 77-79 (Pág. 1, Párr. [0006]), en donde el anticuerpo 9D5 tiene una región variable

Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

de cadena pesada de SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 16 (Pág. 1 Párr. [0008]). Las regiones variables de cadena ligera y pesada del anti-TTR mencionadas en el documento D1 evidencian 100% de identidad y cobertura con respecto a las regiones variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo 9D5 reclamado en la presente solicitud como se evidencia en los Alineamientos 1 y 2.

Región variable de cadena pesada (VH)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment					
	CDR-H1 SEQ ID NO:75	CDR-H2 SEQ ID NO:76			
D1_S1	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS	SYTMSWVRQTPEKRLV	AEISNSGDTTTY	60	
SOLICITUD_S103	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS	SYTMSWVRQTPEKRLV	AEISNSGDTTTY	60	

		CDR-H2 SEQ ID NO:77			
D1_S1	PDTVKG	RFTFSRDN	AKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR	HYYYGGGYGGWFFDVWGTGTTV	120
SOLICITUD_S103	PDTVKG	RFTFSRDN	AKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR	HYYYGGGYGGWFFDVWGTGTTV	120

D1_S1	TVSS	124			
SOLICITUD_S103	TVSS	124			

# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1					
#					
#					
1: D1_S1	100.00	100.00			
2: SOLICITUD_S103	100.00	100.00			

Alineamiento N° 1: Entre la región variable de cadena pesada del anti-TTR 9D5 del documento D1 (US_2017_0058023_A1_1) y la secuencia de la cadena pesada del anti-TTR 9D5 de la solicitud (SEQ ID NO: 103).

Región variable de cadena ligera (VL)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment				
	CDR-L1 SEQ ID NO:78	CDR-L2 SEQ ID NO:79		
D1_S16	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSL	LHSGNGNTYLYWFLQRP	GQSPQLLIYRVS	NLA 60
SOLICITUD_S104	DIVMTQAAPSVPTPGESVSISCRSSKSL	LHSGNGNTYLYWFLQRP	GQSPQLLIYRVS	NLA 60

	CDR-L3 SEQ ID NO:80			
D1_S16	SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC	MQHLEYPLTFGAGTKLELK		112
SOLICITUD_S104	SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYC	MQHLEYPLTFGAGTKLELK		112

# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1				
1: D1_S16				
2: SOLICITUD_S104				

Alineamiento N° 2: Entre la región variable de cadena ligera del anti-TTR 9D5 del documento D1 US_2017_0058023_A1_16) y la secuencia de la cadena ligera del anti-TTR 9D5 de la solicitud (SEQ ID NO: 104).

Por otro lado, el documento D1 divulga el anticuerpo anti-TTR (14G8) que se une específicamente a un epítope dentro de los residuos 89-97 de TTR (SEQ ID NO: 113) que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 61 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 70 (Pág. 1 Párr. [0008]) las cuales evidencian 100% de identidad y cobertura con respecto a las regiones variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo 14G8 reclamado en la presente solicitud como se evidencia en los Alineamientos 3 y 4.

Región variable de cadena pesada (VH)

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment			
SOLICITUD_S41	-----		0
SOLICITUD_S40	-----	EINNSGDTTTY	11

Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

D1_S61	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS	SYTMSWVRQTPEKRLELVAEINNSGDTTTY	60
SOLICITUD_S39	-----SYTMS-----		5
		CDR-H1	
SOLICITUD_S41	-----	HYYYGGGYGGWFFDV-----	15
SOLICITUD_S40	PDTVKG-----		17
D1_S61	PDTVKG	RFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCAR	120
SOLICITUD_S39	CDR-H2-----	HYYYGGGYGGWFFDVWGTGTTV	5
		CDR-H3-----	
SOLICITUD_S41	----	15	
SOLICITUD_S40	----	17	
D1_S61	TVSS	124	
SOLICITUD_S39	----	5	

Alineamiento N° 3: Entre la región variable de cadena pesada del anti-TTR 14G8 del documento D1 (US_2017_0058023_A1_61) y las CDRs de la región variable de cadena pesada del anti-TTR 14G8 de la solicitud.

Región variable de cadena ligera (VL)

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S44	-----		0
SOLICITUD_S43	-----	RVSNLA	6
D1_S70	DIVMTQAAPSVPTPGESVSIS	RSNKSLLHSNGNTYLYWFLQRPQSPQLLIY	60
SOLICITUD_S42	-----	RSNKSLLHSNGNTYLY-----	16
		CDR-L1	
		CDR-L2	
SOLICITUD_S44	-----	MQHLEYPLT-----	9
SOLICITUD_S43	S-----		7
D1_S70	SGVPDRFSGSGGTAFTRLISRVEAEDVGYYC	MQHLEYPLTFGAGTKLELKR	113
SOLICITUD_S42	-----		16
		CDR-L3	

Alineamiento N° 4: Entre la región variable de cadena ligera del anti-TTR 14G8 del documento D1 (US_2017_0058023_A1_70) y las CDRs de la región variable de cadena ligera del anti-TTR 14G8 de la solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. 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 9 (NC2020/0005587 del 20 de mayo de 2022) refiere a: “Un método para determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica; comprendiendo el método: (a) dividir una muestra biológica en dos porciones; (b) detectar la TTR mal plegada total en una primera porción de la muestra biológica mediante (i) poner en contacto la primera porción de la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítope dentro de los residuos 89-97 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítope diferente de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y (ii) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (b)(i), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada (...)”. 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 determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica que comprende:	Un método para determinar la concentración de especies reactivas a TTR y/o diagnosticar la enfermedad ATTR que comprende (Pág. 28, Párr. [0356] y Pág. 49, Párr. [0454]).	Método para la inhibición de la fibrogénesis y el mal plegamiento de TTR que comprende (Pág. 7, Párr. [6]).

Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

(a) dividir una muestra biológica en dos porciones;	Contactar una muestra de plasma con un anticuerpo de captura denominado 6C1 (que se une a los residuos 89 a 97 de TTR SEQ ID NO: 113) y un anticuerpo de detección anti-TTR humana denominado 8C3 que está unido a un “sulfo-tag” (Pág. 28, Párr. [0356] y Pág. 49, Párr. [0454]).	No se menciona
(b) detectar la TTR mal plegada total en una primera porción de la muestra biológica mediante (i) poner en contacto la primera porción de la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada formando un complejo sándwich; y (ii) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (b) (i), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada.	Detectar la imagen formada por el complejo de los dos anticuerpos en el lector de MSD (Págs. 49 y 50, Párr. [0454]).	No se menciona
(c) detectar la TTR mal plegada multimérica total en una segunda porción de la muestra biológica mediante (i) poner en contacto la segunda porción de la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente dentro de los residuos 89-97 de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada multimérica en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada multimérica formando un complejo sándwich; y (ii) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (c)(i), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada multimérica;	No se menciona	Contactar dos anticuerpos anti-misTTR que inhiben la fibrogénesis en cantidades subestequiométricas de manera que cada anticuerpo pueda suprimir la fibrogénesis en los extremos expuestos de los polímeros TTR y/o en los monómeros sin plegar (Pág. 7, Párr. [6]) en donde los anticuerpos se unen a un epítipo en los residuos 89-97 de TTR (Pág. 1, Resumen).
(d) calcular una proporción del nivel de TTR mal plegada multimérica total de (c) en relación con el nivel de TTR mal plegada total de (b).	No se menciona	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 9, ya que, divulga un método para determinar la concentración de especies reactivas a TTR y/o diagnosticar la enfermedad ATTR que comprende: contactar una muestra de plasma con un anticuerpo de captura denominado 6C1 (que se

Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

une a los residuos 89 a 97 de TTR SEQ ID NO: 113) y un anticuerpo de detección anti-TTR humana denominado 8C3 que está unido a un “sulfo-tag” y detectar la imagen formada por el complejo de los dos anticuerpos en el lector de MSD (Pág. 28, Párr. [0356] y Pág. 49, Párr. [0454]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 9, y el método divulgado en el documento D1, consiste en que, el método de la solicitud comprende el análisis de una segunda fracción de la misma muestra biológica para detectar la TTR mal plegada multimérica total y comprende (i) poner en contacto la segunda porción de la muestra biológica con un anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR y un anticuerpo reportero que se une específicamente dentro de los residuos 89-97 de TTR; en donde si está presente TTR mal plegada multimérica en la muestra, el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero se unen a la TTR mal plegada multimérica formando un complejo sándwich; (ii) detectar el anticuerpo reportero que forma un complejo sándwich en la etapa (i), si hubiere, para indicar la presencia o ausencia de la TTR mal plegada multimérica y calcular una proporción del nivel de TTR mal plegada multimérica total en la segunda muestra con relación al nivel detectado en la primera muestra.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dichas etapas porque, la reivindicación independiente no incluye todas las condiciones necesarias para llevar a cabo el método, particularmente, no incluye las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) de los anticuerpos empleadas en cada uno de los pasos de detección, por lo que, no es posible asociar las pruebas técnicas de la solicitud que corresponden a métodos que emplean anticuerpos con secuencias específicas denominados 14G8, 9D5 y 18C5 y sus variantes humanizadas (Tabla 3, Páginas 127 a 143), con cualquiera de los métodos que comprendan cualquier estructura para dichas moléculas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método divulgado en el documento D1 para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, un método para la inhibición de la fibrogénesis o multimerización y el mal plegamiento de TTR que comprende: contactar *in vitro* dos anticuerpos anti-misTTR que inhiben la fibrogénesis en cantidades subestequiométricas, de manera que, cada anticuerpo pueda suprimir la fibrogénesis en los extremos expuestos de los polímeros TTR y/o en los monómeros sin plegar se unen a cada anticuerpo (Pág. 7, Párr. [6] y Pág. 2, Fig. 1), en donde los anticuerpos se unen a un epítipo en los residuos 89-97 de TTR (Pág. 1, Resumen), ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña, la evaluación de la cinética del proceso usando espectroscopia, la cual evidencia que, solo se observa un 40% de formación de multímeros o fibrillas en presencia del anticuerpo misTTR luego de 30 horas de adicionarlo (Pág. 7, Fig. 5A).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear anticuerpos de unión a un epítipo interno dentro de la fibrilla o el polímero de TTR como los del documento D2, en un método como el del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 9. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona, métodos de diagnóstico de la amiloidosis mediada por transtiretina que comprenden, contactar una muestra biológica con una cantidad defectiva de alguno de los anticuerpos allí incluidos y, detectar la unión a la transtiretina, en donde la unión del anticuerpo, indica la presencia de la amiloidosis; el método también



Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

puede comprender, comparar la unión del anticuerpo a la muestra biológica con relación a la unión del anticuerpo a una muestra control en donde la unión del anticuerpo en mayor medida a la muestra biológica indica amiloidosis (Pág. 3, Párr. [0027]) y divulga los anticuerpos 9D5 y 14G8 que comprenden los seis CDR's con las SEQ ID NO: 13-15 y 24 a 26 y 67-69 y 77-79 (Pág. 1, Párr. [0006]). Finalmente, D1 proporciona kits que comprenden un anticuerpo anti-TTR descrito en este documento y materiales relacionados, como instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden contener, por ejemplo, instrucciones para la administración del anticuerpo y, opcionalmente, uno o más agentes adicionales. Los envases de anticuerpo pueden ser dosis unitarias, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis subunitarias (Pág. 23, Párrs. [0315 - 0317]).

Las reivindicaciones 10 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 9, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20170058023	1 a 8	Novedad
D1	US20170058023	9 a 17	Nivel inventivo
D2	Galant, N. J. <i>Scientific reports</i>	9 a 17	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2020/0005587 del 20 de mayo de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “(...) *la solicitante modifica las reivindicaciones objetadas definiendo correctamente los anticuerpos objetados de la siguiente manera:* 2.2.3. *Anticuerpo de captura*

2.2.3.1. *Reivindicación 1: Se define adecuadamente el anticuerpo de captura con los CDRs de 9D5. Además, se elimina la reivindicación 4 y modifica la reivindicación 5 para evitar redundancia en el capítulo reivindicatorio.*

2.2.3.2. *Reivindicación 12: Se define adecuadamente el anticuerpo de captura con los CDRs de 18C5. Además, se elimina la reivindicación 15 y modifica la reivindicación 16 para evitar redundancia en el capítulo reivindicatorio.*

2.2.4. Anticuerpo reportero

2.2.4.1. *Reivindicación 1: Se define el anticuerpo reportero de acuerdo con la reivindicación 6. Se elimina la reivindicación 6.*

2.2.4.2. *Reivindicación 12: Se define el anticuerpo reportero de acuerdo con la reivindicación 17. Se elimina la reivindicación 17 (...).*”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que contrarias a las afirmaciones del solicitante, el capítulo reivindicatorio modificado aun no cumple en su totalidad con lo establecido en el Art. 30 D 486, en razón a, que las reivindicaciones independientes de proceso 1 y 10 modificadas que reclaman un método para detectar transtiretina (TTR)



Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

mal plegada en una muestra biológica, siguen sin definir el anticuerpo reportero en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando las secuencias de aminoácidos completas (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las regiones variables de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) o las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno. Lo anterior, debido a que dichas cláusulas mencionan que el anticuerpo reportero se selecciona del grupo que consiste en "(...) - un anticuerpo 8C3, - un anticuerpo 7G7, (...) - un anticuerpo MFD101, - un anticuerpo MDF102, - un anticuerpo MFD103, - un anticuerpo MFD105, - un anticuerpo MFD107, - un anticuerpo MFD108, - un anticuerpo MFD109, - un anticuerpo MFD111, - un anticuerpo MFD114 (...)". Así mismo, las reivindicaciones independientes de proceso 9 y 15 modificadas que reclaman un método para determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica, siguen sin caracterizar el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir mencionando las secuencias de aminoácidos completas (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las regiones variables de cadena ligera (VL) y pesada (VH) o para las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno para ambas moléculas de unión al antígeno. Finalmente, esta Oficina le recuerda al solicitante que un método se debe definir en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la reproducción del método. Por consiguiente, las objeciones por Art. 30 D486 se mantienen.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2020/0005587 del 20 de mayo de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *"2.3.1. La Examinadora afirma que las reivindicaciones 4, 5, 10, 15, 16, 17, 30 y 31 no son claras porque se refieren a los anticuerpos de captura, reportero o de ensayo mediante los términos "9D5", "14G8" o "18C5, 8C3, 7G7, AD7F6, RT24, NI-301.35G11, MFD101, MDF102, MFD103, MFD105, MFD107, MFD108, MFD109, MFD111, MFD114" que son denominaciones que han sido otorgadas arbitrariamente por el solicitante en el capítulo descriptivo para dichas moléculas.*

2.3.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, refiriéndose a los anticuerpos por sus secuencias en lugar de únicamente por su nombre asignado, tal como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado presentado".

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que contrarias a las afirmaciones del solicitante, el capítulo reivindicatorio modificado en particular las reivindicaciones de proceso 1 y 10 continúan definiendo un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica en términos de elementos de la descripción, debido a que, se indica que el anticuerpo reportero se selecciona del grupo que consiste en "(...) - un anticuerpo 8C3, - un anticuerpo 7G7, (...) - un anticuerpo MFD101, - un anticuerpo MDF102, - un anticuerpo MFD103, - un anticuerpo MFD105, - un anticuerpo MFD107, - un anticuerpo MFD108, - un anticuerpo MFD109, - un anticuerpo MFD111, - un anticuerpo MFD114 (...)", las cuales son denominaciones que han sido otorgadas arbitrariamente por el solicitante en el capítulo descriptivo para dichas moléculas. Por consiguiente, las objeciones por Art. 30 D486 se mantienen.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la novedad de la reivindicación 1 de proceso modificada (Radicado N° NC2020/0005587 del 20 de mayo



Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“4.2. La solicitante expone que la invención actualmente reclamada es claramente nueva a la luz de D1 considerando que en ningún momento dicho documento enseña un método en donde se ponga en contacto una muestra biológica con el anticuerpo de captura 95D y a la vez un anticuerpo reportero, formando un complejo sándwich para ser detectado”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que contrarias a las afirmaciones del solicitante, la reivindicación de proceso 1 modificada no es nueva a la luz de las enseñanzas del documento D1, dado que, dicha anterioridad divulga inequívocamente un método para detectar transtiretina (TTR) mal plegada en una muestra biológica, basado en un inmunoensayo ELISA tipo sándwich, que comprende contactar la muestra con un anticuerpo de captura anti-TTR denominado 9D5 (que se une a los residuos 89 a 97 de TTR según la SEQ ID NO: 113) (Pág. 11, Párr. [0207]), que se caracteriza por su capacidad para unirse a formas de TTR monoméricas mal plegadas; y un anticuerpo de detección anti-TTR (Págs. 25 y 26, Ejemplo 4, Tabla 4). En consecuencia, la objeción por Art. 16 D486 se mantiene.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de las reivindicaciones de proceso 9 y 15 modificadas (Radicado N° NC2020/0005587 del 20 de mayo de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“5.3. La solicitante expone que en la invención reclamada en la reivindicación 11 comprende un paso (b) en donde se determina la TTR mal plegada total de la muestra biológica, es decir, ms-TTR monomérica y oligomérica, y un paso (c) en donde se determina la TTR mal plegada multimérica total de la muestra biológica, es decir, ms-TTR oligomérica, excluyendo mis-TTR monomérica. En consecuencia, con dicho método se obtiene una relación indicativa de la oligomerización de la mis-TTR en la muestra.*

5.4. Según se especifica en el documento D2, el anticuerpo de la invención se uniría tanto a la forma monomérica como oligomérica no nativa de TTR. Por consiguiente, difiere del anticuerpo empleado en el paso (c) de la presente invención, ya que no es específico únicamente para la forma oligomérica de mis-TTR. De esta manera, la solicitante argumenta que los pasos (c) y (d) del método reclamado en la reivindicación 11 no se encuentran divulgados en D2”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones de proceso 9 y 15 modificadas que reclaman un método para determinar una proporción del nivel de transtiretina (TTR) mal plegada multimérica total en relación con el nivel de TTR mal plegada total en una muestra biológica aún continúa siendo pertinente, debido a que, tal y como se encuentra actualmente definida la materia en dichas reivindicaciones, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada. Lo anterior, teniendo en cuenta que no se define estructuralmente el anticuerpo de captura que se une específicamente a un epítipo dentro de los residuos 89-97 de TTR y, el anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítipo diferente de TTR, los cuales permitirían la implementación y reproducibilidad por parte de la persona normalmente versada en la materia del método de la invención. Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que la presente solicitud únicamente demuestra evidencia técnica para métodos que emplean los anticuerpos 14G8, 9D5 y 18C5 (caracterizados por secuencias de aminoácidos específicas con sus respectivos SEQ ID No.) y sus variantes humanizadas cuyas secuencias específicas se encuentran en la Tabla 3 y las Páginas 127 a 143 del capítulo descriptivo. Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras no se defina el anticuerpo de captura y el anticuerpo reportero en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando



Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las regiones variables de cadena ligera (VL) y pesada (VH) o las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno para ambas moléculas de unión al antígeno, no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

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 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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005587		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/054723		5 de octubre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/10/2017				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 17
Palabras clave utilizadas	THYRETIN, AMYLOIDOGENESIS, ANTIBODIES, TTR, ATTR SEQ ID NO: 75 a 79, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 39 a 44.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/192, A61K 31/423, A61K 31/711, A61K 31/713

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⁾
ISA EPO	US2017058023	02/03/2017	1 a 8/SEQ ID NO: 39 a 44, 75 a 79	(Pág. 23, Párrs. [0315 - 0317]) (Págs. 25 y 26, Ejemplo 4, Tabla 4) (Pág. 28, Párr. [0356] y Pág. 49, Párr. [0454]), (Pág. 3, Párr. [0027]) (Pág. 1, Párr. [0006]), (Pág. 1 Párr. [0008]).	X
			9 a 17		Y
	US2016039916	11/02/2016	-	-	A
	US2014056904	27/02/2014	-	-	
	Galant, N. J.	04/2016	9 a 17	(Pág. 7, Párr. [6] y Pág. 2, Fig. 1), (Pág. 1, Resumen), (Pág. 7, Fig. 5A).	Y
	US2017121398	04/05/2017	-	-	A
	US2016340419	24/11/2016	-	-	
	US2016347832	01/12/2016	-	-	
	US2016355576	08/12/2016	-	-	
WO2016033326	03/05/2016	-	-		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Galant, N. J., Bugyei-Twum, A., Rakhit, R., Walsh, P., Sharpe, S., Arslan, P. E., Westermarck, P., Higaki, J. N., Torres, R., Tapia, J., & Chakrabartty, A. (2016). Substoichiometric inhibition of transthyretin misfolding by immune-targeting sparsely populated misfolding intermediates: a potential diagnostic and therapeutic for TTR amyloidosis. <i>Scientific reports</i> , 6, 25080. https://doi.org/10.1038/srep25080 .			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					
“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.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		

Oficio N° 9199 de 14 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005587

“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.	“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: 12/06/2022	