

Doctora

Edna Marcela Ramírez Orozco

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

Cel: +57 320 3340887

Tel: +57 60 1 309 9955

Tel: +57 60 1 805 1166

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2020/0005587

Solicitante: PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

Título: “UN MÉTODO PARA DETECTAR TRANSTIRETINA (TTR) MAL PLEGADA EN UNA MUESTRA BIOLÓGICA”

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 9199

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 examen de fondo dentro del término de plazo.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo 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 – Claridad

1.1.1. El Examinador señala 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, en términos de elementos de descripción y sin caracterizar estructuralmente el anticuerpo reportero.

1.1.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante afirma que el anticuerpo reportero está debidamente caracterizado en las reivindicaciones 1 y 10; en la respuesta al primer examen se incluyeron las secuencias de los anticuerpos.

1.2. Reivindicaciones – Claridad

1.2.1. La Examinadora objeta 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

1.2.2. En respuesta al comentario de la Examinadora, la solicitante desea insistir en el las reivindicaciones 3 y 12 con las especificaciones que fueron presentadas en la respuesta al primer examen.

1.3. Reivindicaciones – Claridad

1.3.1. La Examinadora objeta 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.

1.3.2. En respuesta al comentario de la Examinadora, la solicitante modifica las reivindicaciones objetadas definiendo correctamente los anticuerpos objetados como se muestra en el capítulo reivindicatorio modificado adjunto.

1.4. Reivindicaciones – Claridad

1.4.1. La Examinadora afirma que 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

1.4.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, refiriéndose al anticuerpo reportero anti TTR policlonal en términos de sus características técnicas esenciales estructurales.

1.5. Reivindicaciones – Caracterización de anticuerpos

1.5.1. La Examinadora objeta 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 epítotope, siendo que, la solicitud no ha explorado una metodología como la reclamada que pueda desarrollarse empleando dos anticuerpos de unión a diferentes epítotos de TTR que comprendan cualquier posible estructura aminoácida.

1.5.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante resalta que, con las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 9 y 15 están definidas por las características esenciales de la invención.

1.6. Reivindicaciones – Concisión

1.6.1. La Examinadora sostiene que 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

1.6.2. En respuesta a dicha objeción, la solicitante considera que la invención puede tener las reivindicaciones 1 y 10 como reivindicaciones independientes puesto que pretenden proteger dos aspectos o modalidades diferentes de la misma invención.

1.7. Reivindicaciones – Concisión

1.7.1. La Examinadora objeta 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

1.7.2. En respuesta a dicha objeción, la solicitante considera que la invención puede tener las reivindicaciones 9 y 15 como reivindicaciones independientes puesto que pretenden proteger dos aspectos o modalidades diferentes de la misma invención.

1.8. Reivindicaciones – Claridad

1.8.1. La Examinadora objeta 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.

1.8.2. En respuesta a dicha objeción, la solicitante modifica las reivindicaciones 16 y 17 para definir de manera más concreta el Kit según se muestra en la descripción originalmente presentada en la página 91.

1.9. Descripción

1.9.1. La Examinadora asevera 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. 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 epítope dentro de los residuos 89-97 de TTR o a un epítope dentro de los residuos 101-109 de TTR; y con cualquier anticuerpo reportero que se une específicamente a un epítope 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.

1.9.2. La solicitante afirma que, con las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio, la invención reclamada se encuentra clara y suficientemente sustentada en el capítulo descriptivo como para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

2.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, la novedad de las reivindicaciones 1 a 8, así como el nivel inventivo de las reivindicaciones 9 a 17 se encuentran afectados por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20170058023	“Anti-transthyretin antibodies”	02 de marzo de 2017
D2	Galant, N. J. Scientific reports	“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

2.2. NOVEDAD

2.2.1. Reivindicación 1: En cuanto a la reivindicación 1, la Examinadora realiza la siguiente comparación:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del 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 antiTTR (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]).

2.2.1.1. La Examinadora afirma que 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 “sulfotag” (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 Página 7 de 16 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

antiTTR 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                EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLELVAEISNSGDTTTY 60
SOLICITUD_S103       EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLELVAEISNSGDTTTY 60
*****

                                CDR-H2 SEQ ID NO:77
D1_S1                PDTVKGRFTFSRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARHYYYGGGYGGWFFDVWGTGTTV 120
SOLICITUD_S103       PDTVKGRFTFSRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARHYYYGGGYGGWFFDVWGTGTTV 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 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               DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISCRSSKSLLHSENGNTYLYNFLQRPQGSPQLLIYRVSNLA 60
SOLICITUD_S104       DIVMTQAAPSVFVTPGESVSISCRSSKSLLHSENGNTYLYNFLQRPQGSPQLLIYRVSNLA 60
*****

                                CDR-L3 SEQ ID NO:80
D1_S16               SGVPDRFGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK 112
SOLICITUD_S104       SGVPDRFGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK 112
*****

# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#
1: D1_S16                100.00  100.00
2: SOLICITUD_S104       100.00  100.00
```

Alineamiento 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)

```
D1 S61          EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS SYTMSWVRQTPEKRLELVAEINNSGDTTY      60
SOLICITUD_S39  -----SYTMS-----
                                   CDR-H1

SOLICITUD_S41  -----HYYYGGGYGCWFFDV-----      15
SOLICITUD_S40  PDTVKG-----
D1 S61          PDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARHYYYGGGYGCWFFDVNGTGTTV    120
SOLICITUD_S39  CDR-H2-----CDR-H3-----      5

SOLICITUD_S41  ----      15
SOLICITUD_S40  ----      17
D1 S61          TVSS      124
SOLICITUD_S39  ----      5
```

Alineamiento3. 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 O(1.2.4) multiple sequence alignment

SOLICITUD_S44  -----RVSNLA-----      0
SOLICITUD_S43  -----RVSNLA-----      6
D1 S70         DIVMTQAAPSVFVTFGESVSRNKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRVSNLA      60
SOLICITUD_S42  -----RSNKSLLHSNGNTYLY-----      16
                                   CDR-L1      CDR-L2

SOLICITUD_S44  -----MQHLEYPLT-----      9
SOLICITUD_S43  S-----      7
D1 S70         SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELKR      113
SOLICITUD_S42  -----      16
                                   CDR-L3
```

Alineamiento3. 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.

2.3. NIVEL INVENTIVO

2.3.1. Reivindicación 9: En cuanto a la reivindicación 9, la Examinadora realiza la siguiente comparación:

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del 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])
(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)	Detectar la imagen formada por el complejo de los dos anticuerpos en el lector de MSD	No se menciona

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.	(Págs. 49 y 50, Párr. [0454]).	
(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 epítope 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 epítope 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	

2.3.2. Adicionalmente, la Examinadora realiza el siguiente análisis:

“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 une a los residuos 89 a 97 de TTR SEQ ID NO: 113) y un anticuerpo de detección antiTTR 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 epítoto 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 Página 11 de 16 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.”

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD DE LA INVENCION

3.1. La novedad se define mediante el artículo 16 de la Decisión 486 de la siguiente manera:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. (...)”¹

Adicionalmente, la obligación de la novedad requiere que el invento reivindicado no haya sido revelado como tal a través de cualquier fuente en el estado de la técnica. Sin embargo, cada uno de los componentes aislados que compone la invención no necesitan ser nuevos, lo que debe ser nuevo es la invención vista como un todo.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 123.

3.2. 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.

3.3. Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones 1 a 8 son nuevas frente a la invención reclamada en D1.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

4.1. 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.”

4.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

"2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- *Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- *Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- *Superación de un prejuicio técnico (...).*
- *Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- *Efecto técnico sorprendente.*
- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias (...)."²*

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 presente invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el método de la presente solicitud.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 134.

4.3. El documento D1 divulga el anticuerpo 9D5, que tiene especificidad para la transtiretina mal plegada (TTR) y se une al fragmento 897 de TTR, así como su uso en diferentes métodos de inmunoensayo para detectar el evt. de TTR mal plegado. En combinación con anticuerpos policlonales anti-TTR. El método de inmunoensayo detecta TTR mal plegada con diferentes mutaciones, por ejemplo V30M, V122I. Las etiquetas utilizadas comprenden por ejemplo: biotina o materiales luminiscentes.

4.4. El objeto de la presente invención difiere del objeto reclamado en D1 en que en la presente invención el método incluye un segundo ensayo con un anticuerpo de captura y reportero que se une a los residuos 89-97. El efecto de esto es que se puede determinar una proporción de TTR multimérica mal plegada con respecto a la TTR total mal plegada. El experto, partiendo de D1 no puede asumir un segundo ensayo como el propuesto en la presente invención.

4.5. La presente invención divulga un anticuerpo con especificidad para las formas oligoméricas de TTR, mientras que el documento D2 no tiene tal especificidad, por el contrario, el anticuerpo D2 se uniría tanto a la forma monomérica como a la forma oligomérica no nativa de TTR. Por lo tanto, el anticuerpo D2 es distinto del anticuerpo de la presente invención.

5. Se presenta junto con este escrito un capítulo reivindicatorio modificado en donde se incluyen los cambios expuestos en el presente documento. Para facilidad de análisis, se incluye además una versión de las reivindicaciones con los cambios resaltados.

6. 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

0616110co_memorialfondo_271022