

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. NC2020/0005583

Solicitante: PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

Título: “Anticuerpos anti-transtiretina”

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 649

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 - REIVINDICACIONES

1.1. Reivindicación 1 – Claridad y falta de sustento

1.1.1. La Examinadora establece que La reivindicación 1 no es clara porque define un anticuerpo monoclonal aislado en términos de que dicha molécula compite por la unión a la transtiretina (TTR) humana o que se une al mismo epítipo en la TTR humana que un anticuerpo monoclonal caracterizado por una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87, lo cual corresponde a un resultado alcanzar que da cuenta de la actividad de dicho anticuerpo.

1.1.2. La Examinadora considera que la reivindicación 1 no es clara porque no define un anticuerpo aislado que se une a la transtiretina (TTR) humana, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando la pareja específica de secuencias de aminoácidos (Con su

respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la región variable de la cadena ligera (VL) y la región variable de la cadena pesada (VH) o en términos de las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) presentes en la VH y en la VL o a partir de las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que representan la cadena pesada y la cadena ligera completa. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales del anticuerpo reclamado, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente la invención del estado de la técnica.

1.1.3. Adicionalmente, la Examinadora concluye que la reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción, en razón a que reclama un anticuerpo aislado que se une a la transtiretina (TTR) humana, en términos de que este “compite por la unión a la transtiretina (TTR) humana o que se une al mismo epítipo en la TTR humana que un anticuerpo monoclonal caracterizado por una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87”, lo cual abarca un sinnúmero de moléculas de anticuerpos que no han sido explorados ni contemplados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad de reconocer y unirse a la transtiretina (TTR).

1.1.4. La sociedad solicitante insiste en la claridad y sustento de la reivindicación 1 y considera que es correcto definir el anticuerpo en los términos empleados en la reivindicación mencionada.

1.2. Reivindicación 2 – Claridad

1.2.1. La Examinadora establece que la reivindicación 2 no es clara porque presenta errores de redacción, debido a que, menciona que el anticuerpo comprende “(...) tres CDR de cadena ligera de SEQ ID NO: 87 y tres CDR de cadena pesada de SEQ ID NO: 81”, lo cual es incoherente con el objeto reclamado, debido a que no se incluyen las secuencias de aminoácidos que caracterizan las CDRs presentes en las regiones variables, sino por el contrario, se hace referencia a las secuencias de aminoácidos que representan la VH y la VL del anticuerpo reclamado.

1.2.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 2 no presenta errores de redacción.

1.3. Reivindicación 6 – Claridad

1.3.1. La Examinadora establece que la reivindicación 6 no es clara porque presenta errores de redacción, debido a que, menciona que la región variable de la cadena pesada comprende tres CDRs de “(...) cadena pesada de Kabat de 18C5 (...)”, en lugar de indicar correctamente que “la región variable de cadena pesada (VH) comprende tres CDRs de acuerdo con la numeración Kabat del anticuerpo murino

18C5 (CDR-H1 de SEQ ID NO: 93; CDR-H2 de SEQ ID NO: 7; y CDR-H3 de SEQ ID NO: 9) y la región variable de cadena ligera (VL) comprende tres CDRs de acuerdo con la numeración Kabat del anticuerpo murino 18C5 (CDR-L1 de SEQ ID NO: 11; CDR-L2 de SEQ ID NO: 13; y CDR-L3 de SEQ ID NO: 15)”.

1.3.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 6 no presenta errores de redacción.

1.4. Reivindicaciones 8 y 10 – Claridad

1.4.1. En el examen, la Examinadora concluye que las reivindicaciones 8 a 10 no son claras porque definen un anticuerpo a partir de la frase “siempre que las posiciones H37, H45 (...)”, que no corresponde a la forma adecuada de presentar una reivindicación, la cual se basa en la estructura preámbulo-enlace gramatical-parte característica. El preámbulo indica cuál es el objeto de la invención y las características técnicas conocidas en el estado de la técnica. De otro lado, la parte caracterizante comprende los elementos técnicos y/o procedimentales que en conjunto con el preámbulo se desean proteger y que distinguen la invención de las del estado de la técnica.

1.4.2. En respuesta a la observación de la Examinadora, la solicitante respetuosamente considera que es válido utilizar este tipo de “Limitaciones negativas o disclaimers” dentro de la reivindicación, cuando “no es posible definir el objeto de la reivindicación sólo con características positivas.”¹

1.5. Reivindicación 15 – Resultado a Alcanzar

1.5.1. La Examinadora establece que la reivindicación 15 no es clara porque se refiere a una forma mutante de una región constante que pretende caracterizarse mediante la expresión: *“que presenta unión reducida a un receptor Fcy con respecto a la región constante de cadena pesada humana natural”* que se considera un resultado a alcanzar y no define dicha estructura.

1.5.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 15 puede utilizar características como resultados a alcanzar puesto que es la manera más adecuada de definir la forma mutante de la reivindicación 15.

1.6. Reivindicación 18 – Sustento

1.6.1. La Examinadora establece que la reivindicación 18 no tiene sustento en la descripción para reclamar una composición farmacéutica que comprende un primer y un segundo anticuerpo que se unan

¹ GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. Superintendencia de Industria y Comercio. Bogotá D. C., Colombia. Enero 2014. Página 125.

a un epítopo de la TTR.

1.6.2. Adicionalmente, la Examinadora objeta esta reivindicación 18 porque menciona el anticuerpo “18C5” que se considera un elemento arbitrario de la descripción.

1.6.3. La solicitante aclara que sustento a la composición farmacéutica de la reivindicación 18 se encuentra en los párrafos 20, 22, 300 y 301 de la descripción presentada; y el anticuerpo 18C5 se define en el párrafo 11 de la descripción.

1.7. Reivindicación 19 – Claridad

1.7.1. La Examinadora establece que la reivindicación 19 no es clara porque no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un anticuerpo biespecífico que pretende caracterizarse únicamente mediante su epítopo de unión sin incluir ninguna característica técnica estructural de la molécula, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles moléculas que se unan a dicho epítopo.

1.7.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 19 no presenta errores de redacción.

1.8. Reivindicación 23 – Claridad y sustento

1.8.1. La Examinadora establece que la reivindicación 23 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un método para identificar un anticuerpo que se une a un epítopo de la TTR cuyo paso a) se refiere a inmunizar un animal con TTR o un fragmento de TTR sin mencionar, ninguna secuencia de referencia para la TTR; además, la referencia a “un fragmento” es ambigua porque contempla desde un único aminoácido pasando por todas las posibles moléculas de diversos tamaños y longitudes, sin que pueda evidenciarse en la descripción, un método funcional para la obtención de anticuerpos que comprenda la inmunización, por ejemplo, con un único aminoácido de cualquier secuencia para la TTR.

1.8.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 23 tiene sustento en la descripción y es clara.

1.9. Reivindicación 24– Claridad

1.9.1. La Examinadora establece que la reivindicación 24 no es clara porque, se refiere a un péptido de 20 aminoácidos contiguos que puede seleccionarse de una molécula de 41 residuos cuya secuencia de aminoácidos no es incluida en la reivindicación, esta caracterización impide establecer de manera precisa

las moléculas contempladas. Además, tampoco se refiere estructuralmente el portador heterólogo unido a dicha molécula.

1.9.2. La sociedad solicitante respetuosamente manifiesta que la reivindicación 24 cumple con el requisito de claridad para las invenciones relacionadas con anticuerpos.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE - DESCRIPCIÓN

2.1. 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 reclaman: anticuerpos monoclonales monoespecíficos o biespecíficos que se caracterizan por que compiten o se unen a un mismo epítipo que anticuerpos de referencia, anticuerpos monoclonales monoespecíficos o biespecíficos que se unen a un epítipo particular de la SEQ ID NO: 26, métodos para identificar un anticuerpo que comprenden la inmunización con cualquier fragmento de TTR y un inmunógeno que comprende un péptido de 20 aminoácidos contiguos seleccionado de una molécula que comprende 41 aminoácidos y, cuya estructura no ha sido referida; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para un anticuerpo anti-TTR murino denominado 18C5 que comprende una región variable de cadena pesada (VH) SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera (VL) SEQ ID NO: 87, un anticuerpo 18C5 humanizado que comprende una región variable de cadena pesada (VH) SEQ ID NO: 85 o 86 y una región variable de cadena ligera (VL) SEQ ID NO: 91 o 92, para un inmunógeno de transtiretina que comprende la SEQ ID NO: 31 con las mutaciones F87M y L110M unida a un polipéptido heterólogo y los métodos para obtener anticuerpos con dicho inmunógeno (Págs. 92 a 114).

2.2. La solicitante afirma que 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.

3. UNIDAD DE INVENCION

3.1. El Examinador considera que la invención comprende dos grupos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Anticuerpos monoclonales monoespecíficos o biespecíficos de unión a TTR que comprenden una VH SEQ ID NO: 81 y una VL SEQ ID NO: 87 o una VH SEQ ID NO: 85 o 86 y una VL SEQ ID NO: 91 o 92, una composición farmacéutica que comprende uno de estos anticuerpos y un portador farmacéuticamente aceptable, un ácido nucleico que codifica uno de estos anticuerpos, un método para humanizar el anticuerpo 18C5 y un método para identificar los anticuerpos mencionados (Reivindicaciones 1 a 23 totalmente).

- **Grupo inventivo 2:** Un inmunógeno de transtiretina que comprende la SEQ ID NO: 31 con las mutaciones F87M y L110M unida a un polipéptido heterólogo (Reivindicación 24 totalmente).

3.2. La sociedad solicitante establece que la unidad de invención de la presente solicitud está demostrada y la reivindicación 25 no corresponde a un objeto inventivo diferente al reclamado en las restantes reivindicaciones. Simplemente, la reivindicación 24 es una modalidad de la invención en donde se reclama un inmunógeno que ayuda a producir anticuerpos contra el péptido de la transtiretina (TTR) lo cual es el propósito macro de la invención y del anticuerpo de la invención.

4. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

4.1. El Examinador informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, la novedad de las reivindicaciones 1, 3 a 5, 12 a 16, 18 a 21 y 23 se encuentra afectada por lo divulgado en el siguiente documento:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014124334	“Transthyretin antibodies and uses thereof”	14 de agosto de 2014

4.2. NOVEDAD

4.2.1. Reivindicación 1: En cuanto a la reivindicación 1, el Examinador realiza la siguiente comparación:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un anticuerpo monoclonal que se une a transtiretina (TTR)	Un anticuerpo anti-transtiretina (TTR) (Pág. 81, Reivindicación 1)

4.2.1.1. La Examinadora añade:

“D1 se refiere también a:

- *fragmentos de anticuerpos con función de unión al antígeno y anticuerpos híbridos que incluyen los Fab, Fv, Fd, dAb, scFv o F(ab')₂ (Pág. 10 y 11, Párr. [0096]);*
- *anticuerpos biespecíficos, quiméricos y humanizados en donde las CDR's son reemplazadas por las del anticuerpo donador y las regiones marco son derivadas de anticuerpos humanos e, incluyen al menos, una región constante de tipo Ig típica de una inmunoglobulina humana (Págs. 11 y 12, Párrs. [0099-00100]) y señala que, los anticuerpos monoclonales son de la subclase de inmunoglobulinas IgG1 (Pág. 67, Párr. [00320]);*
- *los ensayos de competencia que permiten seleccionar los sobrenadantes de hibridomas que se unen a las formas no nativas de TTR para detectar los clones de hibridomas por la unión a TTR mutante inmovilizado dentro de los que se incluyen los anticuerpos MFD 102 y MFD 108 (Págs. 69*

y 70, Párr. [00340]);

- los polinucleótidos que codifican los anticuerpos (Pág. 25, Párr. [00154-00155]);
- los métodos para producir los anticuerpos que comprenden, la inoculación de un animal de prueba con un polipéptido antigénico que comprende una porción de la secuencia de aminoácidos de TTR particularmente, una pluralidad de aminoácidos consecutivos entre las posiciones 1 a 100 de TTR mutante o silvestre en donde el animal de prueba genera una respuesta inmune al antígeno que permite obtener el anticuerpo y se pueden obtener anticuerpos monoclonales o policlonales mediante las técnicas conocidas (Págs. 36 y 37, Párrs. [00202-00208] y
- las composiciones farmacéuticas que comprenden una población sustancialmente homogénea de anticuerpos que se unen a un mismo epítipo antigénico (Pág. 23, Párr. [00147]).”.

5. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD DE LA INVENCION

5.1. 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. (...)”²

5.2. El documento D1 (WO2014124334) se refiere a un anticuerpo anti-transtiretina que muestra una unión selectiva a TTR no nativa en condiciones fisiológicamente relevantes en comparación con TTR tetramérica para la unión de dicho anticuerpo. (ver párrafo. [0006] de D1).

5.3. La sociedad solicitante establece que la presente invención se destaca de la técnica anterior citada ya que describe un anticuerpo monoclonal aislado que se une específicamente a la TTR mal plegada y no a la forma nativa de la proteína. Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende anticuerpos que se unen a un epítipo de TTR diferente del unido por 18C5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, la invención proporciona un ácido nucleico que codifica la cadena pesada y/o la cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos mencionados.

5.4. Adicionalmente, se insiste que con las modificaciones hechas en por la solicitante en la anterior respuesta, la invención es claramente novedosa frente a D1 que el anticuerpo monoclonal está además caracterizado por una región variable de cadena pesada madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera madura que tiene una secuencia de aminoácidos que comprende la SEQ ID NO: 87 específicos y no amplios como lo establece la

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 123.

Examinadora.

5.5. Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones 1 a 24 son nuevas frente a la invención reclamada en D1.

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

0616010co_memorialfondo2oa_010623