

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

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

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2020/0005583

Nuevo solicitante: NOVO NORDISK A/S

Anterior Solicitante: PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED

Título: "Anticuerpos anti-transtiretina"

## **RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 13529**

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 NOVO NORDISK A/S, respetuosamente respondo el 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 mediante resultados a alcanzar y no refiere las características técnicas esenciales estructurales de la molécula reclamada. La Examinadora sugiere caracterizar las moléculas en términos 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.

**1.1.2.** La sociedad solicitante modifica la reivindicación 1 para especificar secuencias CDR, como se describe en la antigua reivindicación 6, ahora eliminada. Esta modificación también tiene sustento en la descripción

originalmente presentada en la Tabla 2.

**1.1.3.** Adicionalmente, se sustituye la expresión: "*compiten por la unión*" por "*se une específicamente*". La expresión objetada por la Examinadora: "*se unen al mismo epítopo en la TTR humana que un anticuerpo monoclonal*" fue eliminada.

## **1.2. Reivindicación 2 – Claridad**

**1.2.1.** La Examinadora establece que la reivindicación 2 no es clara porque 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 elimina la referencia a los "*tres CDR*" de la reivindicación 2 y se refiere a la secuencia de aminoácidos para la región variable de cadena ligera madura y la región variable de cadena pesada madura.

## **1.3. Reivindicación 6 – Claridad**

**1.3.1.** La Examinadora establece que la reivindicación 6 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 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 CDR-L1 de SEQ ID NO: 11; CDR-L2 de SEQ ID NO: 13; y CDR-L3 de SEQ ID NO: 15*".

Adicionalmente, la Examinadora sugiere eliminar el término "*18C5*".

**1.3.2.** La solicitante elimina la reivindicación 6 e introduce la sugerencia de la Examinadora en la reivindicación 1.

## **1.4. Reivindicaciones 8 y 10 – Claridad**

**1.4.1.** Las reivindicaciones 8 a 10 son objetadas por falta de claridad 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. La Examinadora sugiere realizar las modificaciones correspondientes.

**1.4.2.** En respuesta a la observación de la Examinadora, la solicitante elimina las reivindicaciones 8 y 10.

**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.** Se elimina 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 a un epítipo de la TTR.

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

**1.6.2.** La solicitante elimina la reivindicación 18.

**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 epítipo 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 epítipo.

**1.7.2.** La sociedad solicitante modifica la reivindicación 19 (nueva reivindicación 13) para describir secuencias CDR o secuencias VH y VL de segundos dominios de unión a antígeno. Se citan secuencias de CDR, secuencias de regiones variables de cadena pesada y ligera, o números de depósito ATCC, como se respalda en la descripción en el párrafo [0229] y Tabla 3.

**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 epítipo 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 reivindicación 23 se eliminó.

## **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 hasta 20 aminoácidos contiguos que puede seleccionarse de una molécula de 41 residuos cuya secuencia de aminoácidos no está 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 elimina la reivindicación 24.

## **1.10. Modificaciones adicionales a las reivindicaciones**

**1.10.1.** Se cambia la dependencia de la nueva reivindicación 3 de *“cualquiera de las reivindicaciones que precedan”* por *“la reivindicación 1”*.

**1.10.2.** Se cambia la dependencia de la nueva reivindicación 4 de *“cualquiera de las reivindicaciones que precedan”* por *“la reivindicación 1 o 3”*. Adicionalmente, se modifica para decir *“isotipo IgG4 humano”* para mantener la coherencia del lenguaje con *“isotipo IgG1 humano”* e *“isotipo IgG2 humano”*.

**1.10.3.** Se modifica la nueva reivindicación 5 para reemplazar la frase *“H48 está ocupado por L o I”* por *“H48 está ocupado por V o I”*, corrigiendo un error obvio en el residuo de aminoácido enumerado, como se respalda en la descripción en los párrafos [0246], [0381], [0383], y en la Tabla 7, fila para el residuo de Kabat n.º 48, y en la Tabla 9, fila para el residuo de Kabat H48, que indican que los residuos de aminoácidos alternativos en la posición H48 son V o I.

**1.10.4.** La nueva reivindicación 15 se modifica para hacer referencia a *“una o más secuencias de anticuerpo aceptor humano”* en el ítem (a).

## **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 por la unión a la transtiretina (TTR) humana o que se unen a un mismo epítipo en la TTR que anticuerpos de referencia, anticuerpos biespecíficos que se unen a un epítipo particular de la SEQ ID NO. 26, métodos para identificar cualquier 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 tal y como se encuentra reclamada en las reivindicaciones ahora limitadas, se encuentra clara y suficientemente sustentada en el capítulo descriptivo como para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla.

**2.3.** Por otro lado, la solicitante desea modificar los párrafos [0097] y [0098] de la descripción con el fin de corregir un error tipográfico para reemplazar “*arginina C-terminal*” por “*arginina N-terminal*”.

### **3. UNIDAD DE INVENCION**

**3.1.** La Examinadora 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 anti-TTR (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 elimina la reivindicación 24 para superar la objeción planteada por la Examinadora.

### **4. EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

**4.1.** La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, la

novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 23 se encuentran afectadas por lo divulgado en el siguiente documento:

Table with 4 columns: Ítem, Documento, Título, Fecha de Publicación. Row 1: D1, WO2014124334, "Transthyretin antibodies and uses thereof", 14 agosto 2014

4.2. NOVEDAD

4.2.1. 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

Table with 2 columns: Características esenciales, D1. Row 1: Un anticuerpo monoclonal que se une a transtiretina (TTR), Un anticuerpo anti-transtiretina (TTR) (Pág. 81, Reivindicación 1)

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

Adicionalmente, D1 menciona que, el epítipo del anticuerpo comprende una pluralidad de aminoácidos en las posiciones 100 a 127 de una secuencia nativa o mutante de TTR (Pág. 22, Párr. [0141]), particularmente, menciona secuencias continuas lineares que son reconocidas por los anti-TTR dentro de las que se menciona el péptido 21 (ALGISPFHEHAEV) (Pág. 70, Párr. [00341], Tabla 3), el cual comprende con un 100% de identidad y cobertura el epítipo que comprende los aminoácidos 101 a 109 de la SEQ ID NO: 26 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment
SEQ\_ID\_NO\_26\_101-109 ALGISPFHE---- 9
PÉPTIDO\_21\_D1 ALGISPFHEHAEV 13
\*\*\*\*\*

Alineamiento N° 1: Entre el epítipo de los aminoácidos 101 a 109 de la SEQ ID NO: 26 de la solicitud y el epítipo péptido 21 de D1.

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. [00321])
- 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 epítopo antigénico (Pág. 23, Párr. [00147]).”.

Las reivindicaciones dependientes 3 a 5, 12 a 16, 18, 20 y 21, así como la reivindicación independiente 19 tampoco cumplen con el requisito de novedad.”

4.2.2. Reivindicación 23: En cuanto a la reivindicación 23, la Examinadora considera que no es nueva según la siguiente comparación:

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

| Características esenciales                                                                                              | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método de identificar un anticuerpo que se une a un epítopo dentro de los residuos 101-109 de la TTR, que comprende: | Un método de identificar un anticuerpo que se une a un epítopo dentro de los residuos 101-109 de la TTR, que comprende (Párrs. [00316 - 00317]) – Ejemplo 3).<br>El epítoto reconocido por el anticuerpo comprende una pluralidad de aminoácidos en las posiciones 100 a 127 de una secuencia nativa o mutante de TTR (Pág. 22, Párr. [0141]). |
| (a) inmunizar un animal con TTR o un fragmento de este;                                                                 | Se inmunizaron ratones Balb/c usando el inmunógeno TTR humano monomérico recombinante, M-TTR o M-TTR conjugado con KLH (Párr. [00316 - 00317]) – Ejemplo 3).                                                                                                                                                                                   |
| (b) analizar los anticuerpos inducidos para identificar una unión a anticuerpo dentro de los residuos 101-109 de la TTR | Verificación de títulos de anticuerpos anti-TTR por ELISA (Párr. [00316 - 00317]) – Ejemplo 3).                                                                                                                                                                                                                                                |

4.3. NIVEL INVENTIVO

4.3.1. Reivindicación 2: En cuanto a la reivindicación 2, la Examinadora realiza la siguiente comparación:

Tabla 3. 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, Reiv. 1) |
| que comprende tres CDR de cadena ligera de SEQ ID NO: 87 y tres CDR de cadena pesada de SEQ ID NO: 81 | No se menciona                                            |

“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga un anticuerpo anti-transtiretina (TTR) que exhibe unión selectiva a TTR no natural bajo condiciones relevantes fisiológicamente (Pág. 81, Reiv. 1) en donde, el epítoto del anticuerpo comprende una pluralidad de aminoácidos en las posiciones 100 a 127 de una secuencia nativa o mutante de TTR (Pág. 22, Párr. [0141]), particularmente, menciona secuencias continuas lineares que son reconocidas por los anti-TTR dentro de las que se menciona el péptido 21 (ALGISPFHEHAEV) (Pág. 70, Párr. [00341], Tabla 3), dicha secuencia comprende con un 100% de identidad y cobertura el epítoto que comprende los aminoácidos 101 a 109 de la SEQ ID NO: 26 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el anticuerpo divulgado en el documento D1, consiste en que el anticuerpo de la solicitud se refiere a regiones CDR’s de las secuencias de las regiones variables de cadena ligera SEQ ID NO: 87 y pesada SEQ ID NO: 81.

No se evidencia un efecto técnico asociado a cualquier secuencia de seis CDR’s derivada de las regiones variables de cadena ligera SEQ ID NO: 87 y pesada SEQ ID NO: 81, porque, la solicitud no incluye las secuencias

*específicas de las regiones determinantes de complementariedad contempladas y no cualquier secuencia sobre dichas regiones presenta una interacción de complementariedad con el antígeno referido.*

*Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-TTR conocido en D1 con el fin obtener un anticuerpo alternativo?*

*Sin embargo, el documento D1 ya se refiere al anticuerpo denominado MFD114 que se une al péptido ALLSPYSYSTTAV (Párr. [00344]) y demuestra que dicha molécula reconoce de manera selectiva la forma monomérica sobre la forma tetramérica de TTR, pero mantiene el reconocimiento de la TTR en forma oligomérica bajo condiciones no denaturantes (Párr. [00368]) y, se refiere a los métodos empleados para la producción de los anticuerpos allí divulgados como el MFD114, y señala que dichas metodologías son conocidas en el campo técnico (Párr. [00202]) particularmente, menciona los métodos de producción de anticuerpos monoclonales que emplean hibridomas y comprenden células huésped que han sido transformadas con ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos de la invención producidos de manera recombinante y que luego se someten a condiciones apropiadas para la producción de dichas moléculas (Párr. [00207]).*

*En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia interesada en obtener un anticuerpo se una al epítipo SEQ ID NO. 26 como el del documento D1, emplearía las técnicas de producción de anticuerpos monoclonales allí divulgadas y llegaría de esta forma al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.*

*Las reivindicaciones 6 a 11, 17 y 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.”*

## **5. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO 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. (...)”*

**5.2.** 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.”*

**5.3.** La Guía para examen de solicitudes de patentes de invención señala como indicios de la existencia de nivel inventivo los siguientes:

### *“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 (porque los expertos se encuentran muy lejos de la solución): prejuicio*

*técnico es el hecho de que los especialistas, en el campo técnico correspondiente, piensen que sólo hay una forma de resolver el problema técnico. Si la invención se realiza para eliminar dicho prejuicio, adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente, es indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.*

- *Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*

- *Efecto técnico sorprendente.*

- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias. (...)."<sup>1</sup>*

**5.4.** Se demostrará como las enseñanzas contenidas en D1 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones ahora modificadas, por cuanto el documento D1, a pesar de que se refiere a una invención dentro del mismo campo de la técnica de la invención actual, no proporciona una solución al problema que se pretende resolver con el anticuerpo y el método de la presente solicitud.

**5.5.** 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).

**5.6.** Con el fin de superar la alegada falta de novedad, la reivindicación 1 se modifica para especificar las seis secuencias de CDR del anticuerpo y eliminar los anticuerpos que "*compiten por la unión*" o "*se unen al mismo epítipo*". El documento D1 no muestra un anticuerpo que comprenda las seis secuencias de CDR tal y como ahora se reclaman. Por lo tanto, la reivindicación 1 independiente y sus reivindicaciones dependientes son novedosas respecto a D1.

**5.7.** La solicitante argumenta que la invención se refiere al anticuerpo 18C5 que se une a un nuevo epítipo de TTR dentro de los residuos 101-109 (de la región madura de SEQ ID NO:26 TTR) y otros anticuerpos que comparten las CDRs de 18C5. El 18C5 de ratón se une a la TTR mal plegada con una KD de 2,2 nM (Sustento en el párrafo [00351] de la descripción). El 18C5 de ratón se une a la TTR mal plegada humana, pero tiene una unión mínima a la TTR mal plegada de cynomolgus (Sustento en el párrafo [00348] de la descripción). La afinidad mucho menor del 18C5 del ratón por la TTR de cynomolgus mal plegada sugiere que el aminoácido 104 contribuye de manera importante al epítipo porque esta es la única sustitución de aminoácidos entre la TTR humana y la de cynomolgus (Ver párrafo [00352] de la descripción). El 18C5 prácticamente no se une a la TTR humana nativa sin desnaturalización, como se muestra en la Fig. 1 reproducida a continuación:

---

<sup>1</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Bogotá, D.C. Colombia. Página 135. Enero 2014.

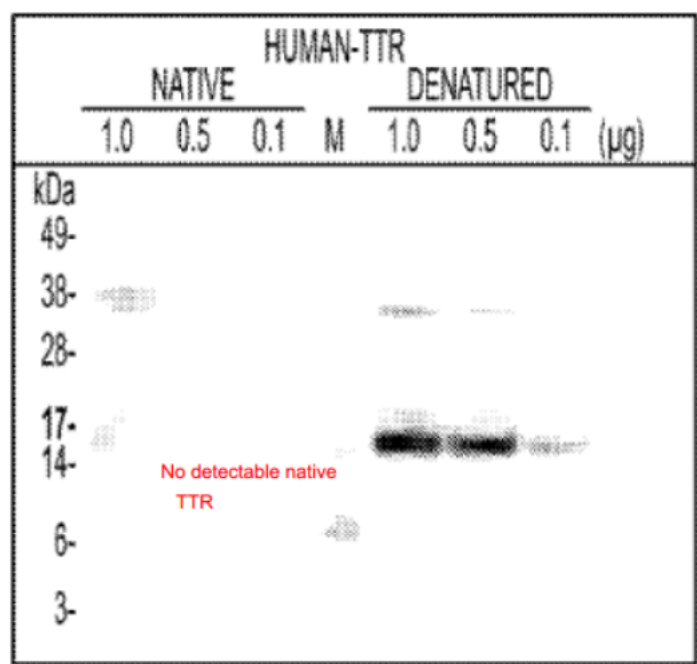


FIG. 1

5.8. Teniendo en cuenta lo anterior, aunque el documento D1 informa anticuerpos que se unen a TTR, D1 no sugiere un anticuerpo con la misma especificidad de epítipo que se ahora se reclama. Por lo tanto, D1 no describe un anticuerpo monoclonal que tenga el mismo conjunto de CDR que 18C5 y de esta manera, la invención según las reivindicaciones adjuntas es patentable.

5.9. Por otro lado, la sociedad solicitante menciona que D1 informa un anticuerpo policlonal MFD114 que se une a un epítipo de secuencia ALLSPYSYSTTAV (109-121 de la región madura de SEQ ID NO:26 TTR) (Ver D1 en la Tabla 1, párrafo [00152]). Este epítipo comparte sólo un residuo en común con el de 18C5 (residuo 109). El epítipo de MFD114 de D1 no incluye los residuos 101-108 y particularmente el residuo 104, el único residuo donde la TTR humana y la de cynomolgus difieren en la secuencia, lo cual fue importante para la unión de 18C5. Debido a que el epítipo MFD114 de D1 muestra solo un residuo de superposición con 18C5 y no incluye el residuo 104, no se esperaría que MFD114 compartiera las propiedades de unión ventajosas de 18C5. Aunque se dice que MFD114 muestra una unión más fuerte a la TTR desnaturalizada que a la nativa, la Figura 11 del documento D1 ilustra que aún muestra una unión detectable a la TTR nativa no desnaturalizada (a 200 ng (0,2 ug) de TTR). Por el contrario, no fue evidente ninguna unión para 0,1 o 0,5 ug de TTR nativa con 18C5 como se muestra en la Figura 1 de la presente invención mostrada anteriormente. Por lo tanto, 18C5 tiene una especificidad mejorada para la TTR desnaturalizada respecto a la nativa en comparación con el MFD114 de D1. Además, MFD114 también se diferencia de 18C5 en que es un anticuerpo policlonal, que en sí mismo no sería reproducible. Las propiedades de un anticuerpo policlonal son un agregado de muchos anticuerpos individuales dentro de una población. Un anticuerpo monoclonal individual provocado por el mismo epítipo que el de MFD114 no recapitularía necesariamente ni siquiera las propiedades del MFD114 policlonal, que parecen inferiores a las de 18C5.

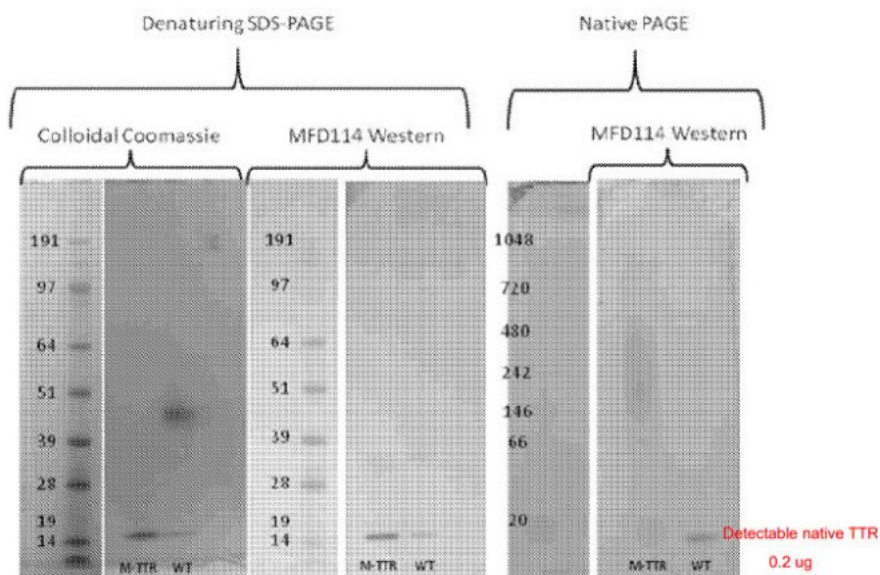


FIG. 11

Figura 11 de D1.

- 5.10. Por lo tanto, el anticuerpo reivindicado representa una mejora con respecto al anticuerpo de D1 **en la capacidad de unirse preferentemente a TTR mal plegada**; evidenciando esta manera la existencia de nivel inventivo frente a D1.
- 5.11. Teniendo en cuenta lo anterior, las nuevas reivindicaciones 1 a 15 son nuevas y tienen nivel inventivo frente a la invención reclamada en D1.
6. Se presenta pago por modificación de reivindicaciones en trámite. El nuevo capítulo reivindicatorio que ahora se propone contiene 15 reivindicaciones y por lo tanto no se presenta el pago de reivindicaciones adicionales, teniendo en cuenta que el solicitante ya hizo el pago de 15 reivindicaciones junto con la modificación del 05 de mayo de 2020.
7. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,

ANDREA TOBOS MATEUS  
C.C. 52.223.325 de Bogotá  
T.P. 148648