

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-019241- -00017-0000

Fecha: 2015-02-20 16:50:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Follos: 14

Carlos R. Olarte
Juan G. Mour

Alexander Agudelo
Carlos A. Parr
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Cueva
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávil
José J. Dangon
Gina Cáceres
Isabella Herrero
Zaava Ravi
Alejandro Mour
Miguel F. Porra
Catalina Amay
Laura M. Escoba
Lorena Andrad
Sergio Arboled
Catalina Jiménez
Daniela González
Mantza Sierr
Gina A. Ana
Guillermo Parr

Medellí
María C. Múner
Eddie Manota
Adrián Santamarí
Camilo A. Berni

Barranquilla
Gina de Echcon

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 11-019.241

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "POLIPÉPTIDOS G-CSF
BOVINOS MODIFICADOS"

Solicitante: AMBRX INC. y ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2011/000228

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código de lo Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 150, notificada por edicto desfijado el 13 de febrero de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1 La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 17 de febrero de 2011, con un Capítulo Reivindicatorio de 104 reivindicaciones.

1.2 En respuesta al primer examen de fondo de Oficio No. 14393, notificado por la SIC en la lista No. 31 del 06 de agosto de 2013, se presentó un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 16 reivindicaciones (radicado el 16 de diciembre de 2013), con el fin de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y novedad elevadas por el Despacho.

1.3 La SIC emitió un segundo examen de fondo de Oficio No. 10828, notificado por fijación en lista No. 35 del 02 de septiembre de 2014, el cual se respondió presentando un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 8 reivindicaciones (radicado el 24 de noviembre de 2014), con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo.

1.4 Según la Resolución No. 150, el Despacho niega las Reivindicaciones 1 a 8 por supuesta falta de claridad y nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes, o aquellas que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar la claridad y el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas y legales que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- La SIC sostiene que la materia reclamada en las Reivindicaciones 5-7 no es clara, en tanto éstas reclaman un porcentaje de actividad esperado para un ensayo y el conteo de neutrófilos al administrar ciertas dosis del polipéptido después de 72 horas, lo que es entendido por el Despacho como un resultado a alcanzar. De acuerdo con la SIC, los resultados a alcanzar no son aceptables en las reivindicaciones porque dicha manera de definir la materia abarcaría todas las posibles invenciones que alcancen tales resultados, y no únicamente la presente invención.

b- En respuesta a la objeción del Despacho respecto a las Reivindicaciones 5 a 7, difiero respetuosamente de su opinión en tanto omite que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio¹ (en adelante, Guía de la SIC) y el Manual Andino de Patentes² (MAP) establecen claramente que los resultados a alcanzar pueden aparecer en una reivindicación, siempre y cuando estén acompañados por las características técnicas de la invención (es decir, que la invención que alcanza los resultados reclamados esté caracterizada estructuralmente).

Aplicando lo estipulado tanto por el Manual como por la Guía de la SIC, es claro para cualquier persona medianamente versada en la materia que las Reivindicaciones 5 a 7, al ser dependientes de

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.5.8.

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 4.6.6 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

la Reivindicación 2, que a su vez es dependiente de la Reivindicación 1, comprenden todas y cada una de las características estructurales esenciales definidas tanto en la Reivindicación 1 como en la Reivindicación 2, por lo que los resultados a alcanzar se encuentran redactados en conjunto con la definición estructural del polipéptido reclamado.

Tan cierto es lo anterior, que de acuerdo con el MAP, una reivindicación dependiente es aquella que “hace referencia a una anterior y **contiene todas las características de aquella**”³ en donde “la expresión “caracterizado por” debe entenderse como “caracterizado **además por**”⁴. De hecho, el MAP establece como ejemplo que “si la reivindicación 3 depende de la 2 y ésta de la 1, la reivindicación 3 es la suma de las características de la 1 más la 2 más la 3, ya que por sí sola no tendría significado”⁵, en el presente caso, y como lo señalé arriba, los polipéptidos de las Reivindicaciones 5 y 6 contienen **todas las características** de la Reivindicación 2 al depender de ella, y la Reivindicación 7 **contiene todas las características** de la Reivindicación 6, que a su vez depende de la Reivindicación 2. Es decir, los resultados de las Reivindicaciones 5 a 7 son alcanzados únicamente por el polipéptido de la Reivindicación 2, que a su vez depende de la Reivindicación 1, por lo que dichos resultados se alcanzan por el polipéptido definido estructuralmente en la Reivindicación 1.

En el mismo sentido, los resultados a alcanzar reclamados no comprenden todas las soluciones posibles que logren tales resultados como erróneamente lo señala la SIC, sino que la materia reclamada en las Reivindicaciones 5 a 7 está aún más limitada que la de la Reivindicación 1, pues ya no sólo protegen un polipéptido bG-SCF definido estructuralmente mediante ciertas secuencias de aminoácidos, ciertas modificaciones y cierta pegilación, sino que además deben cumplir con cierto efecto técnico. Es decir, las Reivindicaciones 5-7 no comprenden cualquier solución con los resultados reclamados, sino comprenden, de hecho, sólo los polipéptidos de la presente invención que presenten ciertos efectos allí definidos.

Por consiguiente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3.2 a- El Despacho argumenta que las patentes US2008/0146781 (D1) y US2005/0142102 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

³ Ibidem. Sección 4.5.2, página 37.

⁴ Ibidem.

⁵ Ibidem.

De acuerdo con la Resolución No. 150, el Despacho argumenta que D1 divulga un polipéptido estimulante de G-CSF de la SEQ ID NO: 29 que puede ser modificado por sustitución o inserción de aminoácidos no naturales, el cual se une a polímeros hidrosolubles como polietilenglicol, donde la sustitución se puede llevar a cabo en la Thr de la posición 134, el cual se encuentra en el dominio descrito por la secuencia APALQPTQGAMP (D1: párrafos 41, 42, 53, 61, 82, 83, 460 páginas 119 y 120). Este polipéptido se diferencia de la presente invención radica en el dominio, en el que el reclamado es de origen bovino descrito por la secuencia APAVCQPTQGAMP.

Según la SIC, dicha diferencia incrementa la cantidad de neutrófilos en un bovino, cifra que se mantiene durante más de 72 horas. Sin embargo, el Despacho asevera que, al analizar los datos de la presente invención, también se observa que la pegilación de la proteína disminuye la actividad de la misma y también su actividad es inferior, si se compara con agentes ampliamente conocidos como estimulantes de colonias de granulocitos como Filgastrim (Neupogen) o Filgastrim pegilado (Neulastim). A su vez, en D1 la sustitución en la posición 134 por p-acetilfenilalanina no modifica la actividad de manera significativa con respecto a la proteína nativa, mientras que la pegilación de la proteína nativa de la presente invención también disminuye su actividad (Tablas 7 y 8). Por consiguiente, el problema que pretende resolver la presente invención consiste en modificar el polipéptido divulgado en el documento D1 para obtener un polipéptido pegilado alternativo para el tratamiento de infecciones en bovinos.

El Despacho agrega que D2 enseña el polipéptido correspondiente a la secuencia SEQ ID NO.: 32, el cual procede de *Bos taurus* de origen bovino, que contiene el dominio de la secuencia APAVCQPTQGAMP (T es Thr en la posición 154 – página 65), por lo que una persona medianamente versada en la materia, sin ningún esfuerzo, modificaría el polipéptido pegilado de origen humano de D1 y lo reemplazaría por el polipéptido de origen bovino de D2, considerando que D1 menciona la sustitución del aminoácido Thr en la posición 134 por un aminoácido no natural y la respectiva pegilación del mismo, teniendo en cuenta que el péptido de la SEQ ID NO.: 32 de origen bovino de D2 contiene el mismo dominio descrito en el péptido de origen humano, donde se encuentra una Thr susceptible de pegilación en D1, para obtener el polipéptido pegilado propuesto en la presente invención.

b- En contestación a mis argumentos presentados en respuesta al segundo examen de fondo, el Despacho asevera que los polipéptidos de D1 y la presente invención contienen un mismo dominio que comprende los mismos sitios activos y tienen la misma estructura independientes del origen, por lo que una persona medianamente versada en la materia se vería motivada a identificar un péptido bovino alternativo como el de D2 conservando el polipéptido de D1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Asimismo, la SIC sostiene que D1 y D2 contienen las características esenciales de la invención, porque D1 menciona un polipéptido hG-CSF de SEQ ID NO: 39, donde se plantea la posibilidad de sustituir el aminoácido 134 (Thr) por un aminoácido no natural que se pegila, y donde el PEG unido tiene un peso molecular de 0.1-50kDa, mas preferiblemente entre 10-40kDa. Así, la diferencia entre la invención y D1 es la naturaleza de la proteína, información que es suplida por D2 pues divulga un péptido bG-CSF, de tal forma que una persona versada en la materia puede modificar los polipéptidos de D1 incluyendo el péptido de D2, para obtener de manera obvia el polipéptido reclamado.

En cuanto a los documentos WO2007/011166 y "*Crystal Structure of Canine and Bovine Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G - CSF)*"⁶ presentados junto a mi respuesta al segundo examen, la SIC sostiene que, si bien WO2007/011166 menciona polipéptidos pegilados de bG-CSF, las sustituciones planteadas consisten en modificar los aminoácidos e incluir cisteína, para incluir más fácilmente el grupo PEG. Así, la persona normalmente versada en la materia sabe que de todos los aminoácidos, el más reactivo de todos es la cisteína porque el hidrógeno del grupo -SH de la cadena lateral se desplaza fácilmente por la diferencia de electronegatividad entre los átomos y por lo tanto, es más fácil establecer un enlace covalente con grupos de mayor electronegatividad que el hidrógeno. Por consiguiente, la presente invención no es comparable con WO2007/011166, porque este documento enseña que la mutación y pegilación del polipéptido en la posición 133 y en las proximidades es inviable por el microentorno. Sin embargo, D1 menciona la sustitución y la pegilación del polipéptido en la posición 134, demostrando actividad, por lo que D1 no solo anticipa la materia reclamada y otorga un efecto técnico, sino que también supera el prejuicio generado por las enseñanzas de WO2007/011166.

Adicionalmente, el Despacho argumenta que la actividad de la presente invención no se considera sorprendente porque D1 establece que la actividad del polipéptido G-CSF es equivalente a los factores estimulantes de colonias de neutrófilos (Filgastrim y Pegfilgastrim), teniendo en cuenta que la base de la determinación en D1 consiste en la inducción de neutropenia con ciclofosfamida, por lo que el péptido pegilado de D1 tiene el efecto de incrementar la cantidad de neutrófilos a partir de una condición de neutropenia inducida por un agente citotóxico (Pág. 95 y 96, ej. 38 y 39).

Finalmente, la SIC también asevera que, con el fin de mostrar los resultados sorprendentes de la presente invención, se está asumiendo una relación *a priori* que no se puede establecer, donde la vida media de un compuesto en el organismo es proporcional a la actividad del mismo, pues la vida media se considera como un factor para determinar cuánto tiempo dura un compuesto farmacológicamente activo dentro del organismo, pero este parámetro no puede determinar cuánto

⁶ Lovejoy Brett; Cascio Duilio & Eisenberg David; Journal of Molecular Biology (1993) 234; 640-653

tiempo dura dicho compuesto unido a su respectivo receptor, por lo que no es correcto afirmar que la persona normalmente versada en la materia pueda concluir que a mayor actividad, mayor tiempo de vida media.

3.3. En cuanto al arte previo citado por el Despacho, me permito realizar el análisis de nivel inventivo utilizando la aproximación “problema-solución”, que utiliza la SIC según sus propios lineamientos expresados en la Guía de la SIC.⁷

Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis de nivel inventivo “*debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando*”⁴ (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

A- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

La SIC ha considerado que en el presente caso el documento más cercano a la invención reclamada es D1, porque divulga, en términos generales, un polipéptido estimulante de G-CSF de la SEQ ID NO: 29 que puede ser modificado por sustitución o inserción de aminoácidos no naturales, el cual se une a polímeros hidrosolubles como polietilenglicol, donde la sustitución se puede llevar a cabo en la Thr de la posición 134, el cual se encuentra en el dominio descrito por la secuencia APALQPTQGAMP.

Sin embargo, D1 es una divulgación muy general que da a conocer un género de proteínas que comprende un gran número de variables posibles del péptido humano G-CSF. No obstante, dicho documento no demuestra o divulga de manera explícita un ejemplo funcional, toda vez que D1 describe métodos y procedimientos que permitan estudiar dichos péptidos en el futuro (respecto a la fecha de divulgación de D1) para producir variables del péptido humano G-CSF que sean funcionales y que presenten “una actividad superior y una vida media prolongada”.

B- Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano.

En vista de lo señalado en el punto anterior, la persona medianamente versada en la materia detectaría sin ninguna dificultad que una diferencia principal entre D1 y la presente invención

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5.1

radica en que la anterioridad hace referencia a una proteína G-CSF humana, mientras que la presente invención hace referencia a una proteína G-CSF bovina, la cual presenta sólo una homología del 81% respecto a la proteína humana.

Adicionalmente, me permito resaltar nuevamente que el documento WO2007/011166⁸ (en adelante el artículo de Kang) da a conocer mutantes del polipéptido hG-CSF en donde se sustituyen residuos de posiciones específicas con cisteína, la cual está conjugada a un polímero biocompatible como el PEG, donde los aminoácidos próximos al residuo pegilado en el polipéptido pueden crear un "microentorno" que puede causar diferencias considerables mediante el impedimento estérico generado por las cadenas laterales (párrafo 44). Es decir, los aminoácidos que se encuentran alrededor de la tirosina en la posición 133 de la secuencia del polipéptido bG-CSF del artículo de Kang crean un microentorno particular para dicho polipéptido, haciéndolo completamente distinto de otros polipéptidos G-CSF de otras especies.

Además, aún conociéndose la estructura cristalina de la proteína bG-CSF, la configuración específica del bucle CD no se conoce de manera precisa, tal y como lo señala el artículo "Crystal Structure of Canine and Bovine Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)" (página 645) (también presentado en mi respuesta al segundo examen de fondo y sobre el que la SIC no se pronunció). Este artículo demuestra que no existe un modelo de la estructura cristalina de los residuos 131-136 del bucle CD debido a la gran movilidad del mismo, haciendo que esta región se represente como un espacio en las Figuras 1 y 3 de las páginas 641 y 645 del artículo citado.

De esta manera, la diferencia de la presente invención es significativa, toda vez que los polipéptidos G-CSF humano y bovino no son iguales genéticamente (únicamente 81% de homología), tampoco son iguales en la totalidad de su estructura 3D ni en las proximidades del residuo tirosina en la posición 133, pues el modelo estructural de esta región no se conocía al momento en el que se obtuvo a la presente invención (fecha de prioridad reclamada).

C- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Al respecto, me permito resaltar, nuevamente, los datos de actividad biológica *in vitro*, para cinco variantes 20K PEGiladas de la presente solicitud que se presentan en la Tabla 9 del Capítulo Descriptivo. Los datos reportados para 20kPEG - BT133 se muestra como el promedio de los dos valores en la Tabla 9 original. La EC₅₀ con relación a la proteína silvestre (WT), fue calculada dividiendo el valor de EC₅₀ WT por el valor de la EC₅₀ de cada mutante se agrega a la tabla. Parte

⁸ Solicitud internacional de patente WO2007/011166 disponible en el sitio web: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007011166A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070125&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

de dicha tabla se muestra a continuación:

TABLA 9		
	<u>Promedio de valores EC₅₀</u>	<u>EC₅₀ Relativa</u>
WT bG-CSF	0.053	1.0
20kPEG-bS62	0.150	0.353
<u>20kPEG-bT133</u>	<u>0.264</u>	<u>0.201</u>

Estos datos incluyen las variantes bG-CSF S62, T133 y R166, de las cuales se esperaría que estas posiciones sean las que presenten mayor tolerancia a la sustitución y a la conjugación con una macromolécula, sin afectar negativamente la actividad biológica. Los resultados muestran que las cinco variantes bG -CSF PEGilado conservan la actividad biológica. **Sin embargo, al comparar el promedio de valores EC₅₀ del tipo silvestre con el polipéptido de la presente invención, se puede concluir que presenta un mayor valor.** Cabe destacar que la variante que tiene la T133 sustituida con para-acetilfenilalanina y pegilada fue la segunda variante que menos sufrió la reducción de la actividad.

A su vez, el Ejemplo 28 compara la eficacia de la variante bG-CSF T133pAF-20K PEG frente a bG-CSF T133pAF en vacas periparturientas, la variable no pegilada fue administrada 14 veces, mientras que la variable pegilada solo fue administrada 2 veces, al día 28 se recogieron los datos que se muestran en la Tabla 10 del Capítulo Descriptivo, a continuación para inmediata referencia:

TABLA 10		
<u>Descripción de Tratamiento</u>	<u>Morbilidad</u>	<u>Mortalidad</u>
Salina Estéril (SIDx2 Día -7 y Día 0)	26/50 (52%)	<u>4</u>
bG-CSF T133-pAF (3 µg/kg, SIDx14, Día-7 – Día 6)	16/49 (33%)	<u>6</u>
bG-CSF T133-pAF <u>20K PEG</u> (40 µg/kg, SIDx2, Día -7 y Día 0)	<u>6/53 (11%)</u>	<u>2</u>
bG-CSF T133-pAF <u>20K PEG</u> (20 µg/kg, SIDx2, Día -7 y Día 0)	7/52 (13%)	<u>3</u>

A partir de la anterior tabla se puede evidenciar que la administración de la variable pegilada logra disminuir la morbilidad de la mastitis al 11% (la dosis mayor) y al 13% (la dosis menor), en comparación con el 33% de la variable no pegilada y el 52% del grupo control, con solo dos dosis frente a las 14 que se administraron de la variable no pegilada. Los datos de la tabla anterior

demuestran que la variable pegilada del polipéptido (en ambas dosis) tiene una vida media *in vivo* incrementada y una mayor capacidad de activar los neutrófilos.

D- Deducir el problema técnico objetivo.

Así, el problema técnico que pretende resolver la presente invención corresponde a proveer variantes de bG-CSF con mayor actividad para activar neutrófilos y reducir la morbilidad, y no simplemente en proveer polipéptidos alternativos a los de D1, ya que este documento ni siquiera comprende proteínas G-SCF bovinas. Es decir, ¿cómo podrían ser alternativas a D1 si provienen de mamíferos diferentes?

E- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) A la luz de todos los argumentos estructurales y de actividad señalados anteriormente, es claro que las enseñanzas y los datos proporcionados por D1 no son suficientes para motivar a la persona medianamente versada en la materia al desarrollo de un péptido alternativo al péptido humano G-CSF que fuese biológicamente activo en bovinos. De hecho, dicha persona, buscando producir péptidos alternativos al G-CSF bovino, ni siquiera consideraría extrapolar el contenido de D1 (que se refiere al polipéptido humano) para desarrollar variables de polipéptidos que tuviesen actividad en organismos de otras especies (como lo hace la presente solicitud), pues entendería que no tendría probabilidades de éxito.

Sumado a lo anterior, D1 no llevaría a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar un polipéptido G-CSF que sea activo en bovinos y que comprendiera una para-acetilfenilalanina sustituida en la posición 133 de la SEQ ID No: 1 o en la posición 134 de la SEQ ID No: 2, por un polímero soluble en agua que comprenda una fracción de poli(etilen)glicol, que consiste en la materia reclamada de manera específica en la presente solicitud.

ii) De otra parte, bien establece la Guía de la SIC respecto a esta etapa del método problema-solución que *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano”*

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

para resolver el problema, de la forma reivindicada⁹ (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

En el método problema-solución realizado por la SIC, en este punto el Despacho cita el documento D2, el cual se refiere a una proteína bG-CSF. Sin embargo, y difiriendo respetuosamente de la posición de ese Despacho, D2 no motivaría a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención debido a que este documento se refiere a un método de tratamiento de una condición neurológica mediante la administración de un factor de crecimiento hematopoyético (véase el resumen de D2). Si bien D2 menciona polipéptidos para varias especies (incluidos los bovinos), hay una marcada preferencia hacia los polipéptidos humanos G-CSF como se puede apreciar en los documentos 1, 4 y 6 de D2.

Adicionalmente, y como lo resalté anteriormente, D2 menciona variables puntuales que permiten modificar los polipéptidos B-CSF, a saber:

- a) reemplazar la cisteína de los residuos 17, 36, 42, 64 o 74 con serina;
- b) reemplazar el residuo número 1 con alanina;
- c) reemplazar el ácido aspártico del residuo 27 con serina;
- d) sustituir los residuos 50-56 con la secuencia Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gli-Ile; y
- e) mutar la histidina de las posiciones 43, 79 156 o 170.

En este orden de ideas, es evidente que D2 no instaría a una persona medianamente versada en la materia a aislar el polipéptido bovino G-CSF y sustituirlo con un aminoácido no natural en una posición determinada y conjugarlo con un polímero soluble en agua sobre dicho aminoácido no natural para tratar la mastitis en bovinos, dado que la motivación real de D2 es buscar polipéptidos activos para tratar condiciones neurológicas, lo cual no se relaciona con el objetivo de la presente invención.

Asimismo, el arte previo citado por el Despacho resulta ser insuficiente para enseñar la preparación y la expresión de las variables del polipéptido G-CSF, a su conjugación con PEG y a que dichas variables conjugadas resulten ser activas tanto *in vivo* como *in vitro*. De manera particular, la persona medianamente versada en la materia no habría esperado una actividad *in vivo* superior después de haber reducido la actividad *in vitro* del mismo cuando se comparó con el tipo silvestre del polipéptido G-CSF.

⁹ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5.1, páginas 133 y 134

11

iii) De hecho, una persona medianamente versada en la materia, partiendo de D1, se vería motivada a buscar modificaciones adicionales sobre la proteína hG-CSF, y encontraría, por ejemplo, que el artículo de Kang contiene varias mutaciones (Ejemplos 1-11), donde los mutantes Ala128, Ala140 y Ala142 no pudieron recuperarse siquiera, mientras que los mutantes Ala130 y Leu131 se pegilaron de una manera deficiente y otras dos mutaciones (Gly136 y Met138) no pudieron pegilarse, lo cual demuestra de manera clara que la expresión de los polipéptidos mutantes del péptido humano G-CSF no puede ser predicha, lo cual no hubiese motivado a una persona con conocimientos medios en la materia a predecir en caso de extrapolar la información contenida en el artículo de Kang a otras especies, a esperar que dichas variantes fuesen efectivas o que se expresaran, fueran purificadas y pegiladas dada la divulgación del artículo de Kang.

Adicionalmente, los datos dados a conocer por el artículo de Kang demuestran que la actividad de las variables pegiladas del polipéptido G-CSF es impredecible. Kang sugiere que los mutantes Ala130, Leu 131, Gln132, Thr134, Gln135 y Ala137 pueden ser expresados y pegilados en cierta medida debido a que en el ensayo M-NSF60 5 de estas 6 variables mostraron una reducción considerable en la actividad proliferativa al ser comparados con Filogastim, sólo la variante Thr134 mostró un aumento en la actividad proliferativa *in vivo*. (Véanse los ejemplos 2-6 y 8 en la Tabla 5).

Con lo anterior, queda demostrado que el efecto de la mutación y posterior pegilación de la proteína es impredecible, por lo que la persona medianamente versada en la materia no esperaría que las variaciones del polipéptido G-CSF en diferentes especies (menos conocidas que el polipéptido humano) pudiesen ser pegiladas y efectivas teniendo actividad antiproliferativa *in vivo* debido a que cada mutación puntual debe ser estudiada rigurosamente en vista que no hay forma alguna que permita predecir los resultados o la actividad de las mismas.

Además, el artículo de Kang muestra que el mutante pegilado Thr134Cys hG-CSF tiene mejores propiedades cuando se compara con el péptido de tipo silvestre hG-CSF frente a la actividad *in vitro*, vida media *in vivo* y activación de neutrófilos (véanse los párrafos 49, 50, 125 y 129 así como las figuras 4 y 5), lo que motivaría a la persona medianamente versada en la materia a esperar que un mutante con una actividad *in vitro* disminuida también tuviese una vida media disminuida y una menor capacidad para activar neutrófilos. No obstante, el polipéptido bG-CSF T133pAF-20K PEG manifiesta una vida media *in vivo* superior y una mayor capacidad para activar neutrófilos que la forma silvestre del polipéptido bG-CSF.

iv) De otra parte, me permito resaltar que el Despacho se equivoca al afirmar que el polipéptido de D1 es equivalente en actividad a Filgratrim y PEGFilgratrim, refiriéndose a los Ejemplos 38 y 39, toda vez que éstos son ejemplos proféticos. Es decir, los ejemplos están

presentados de tal manera que se demuestra que no fueron desarrollados. Más aún, no hay resultados que demuestren tal actividad. Por ejemplo, no hay información presentada relacionada a ratas a las que les haya sido administrada la ciclofosfamida para inducir neutropenia y luego administrar el hG-CSF modificado. Por lo tanto, la SIC se equivoca al afirmar que la proteína de D1 es más ventajosa que la de la presente invención. A lo sumo, los Ejemplos 38 y 39 presentan una guía para desarrollar experimentos y sugiere los resultados deseados, pero no se demuestran tales resultados. De hecho, estos ejemplos ni siquiera especifican cuál aminoácido de hG-CSF se modifica.

De manera similar, el Despacho parece malinterpretar mis argumentos relacionados con la vida media del fármaco y el tiempo que éste se mantiene enlazado a un receptor. Particularmente, me permito resaltar que no estoy argumentando que los resultados muestren que el bG-CSF T133-pAF pegilado se enlace durante más tiempo a sus receptores *in vivo*, sino que los resultados del Ejemplo 28 y la Tabla 10 demuestran una vida media *in vivo* mejorada, activación de la proliferación de neutrófilos mejorada, o una combinación de ambos efectos. Es decir, la información del Ejemplo 28 demuestra que las variantes pegiladas de la invención ofrecieron resultados dramáticamente mejorados en relación a la mastitis clínica (morbilidad), en comparación con los no pegilados. Estos resultados fueron logrados utilizando solamente dos administraciones de una variante pegilada. Por el contrario, 14 administraciones diarias de la variante no pegilada no permitió obtener la misma reducción en morbilidad. Así, la persona medianamente versada en la materia entiende perfectamente que estos resultados son consistentes con la vida media *in vivo*, la activación de proliferación de neutrófilos o una combinación de los mismos.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹⁰. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.

Finalmente, es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que el polipéptido aquí reclamado ahora existe. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar" en la evaluación de patentes, haría que

¹⁰ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. De hecho, no puede olvidarse que el análisis patentabilidad establecido en el Manual Andino de Patentes, implica que: *"...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...se debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención"*¹¹ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En conclusión, y de acuerdo con el peso de la evidencia proporcionada, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría el polipéptido reclamado, ni podría esperar que al realizar las múltiples modificaciones estructurales para obtenerlo la capacidad de activar neutrófilos y la vida media del mismo se verían mejoradas debido a las modificaciones introducidas.

4. Con un propósito meramente ilustrativo, me permito destacar que esta solicitud de patente se encuentra concedida por las oficinas de patentes de Australia (AU2009274076), Eurasia (EA019968B1), Japón (JP5680534), México, Nueva Zelanda (NZ591235 y NZ600382), Panamá (PA88368-01), Ucrania (UA103774) y Sudáfrica (ZA2011/01166).

Si bien las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, son análogos globalmente, y las concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados resultan equivalentes a los que debe emplear el Despacho, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

5. Finalmente, en virtud del Artículo 36 de la Decisión 486, me permito presentar adjunto a al presente Recurso, una solicitud divisional que reivindica un polipéptido bG-CSF que comprende un aminoácido no codificado de manera natural sustituido en la posición 133 de SEQ ID NO: 1 o el aminoácido correspondiente en SEQ ID NO: 2.

¹¹ Ibídem

OLARTEMOURE

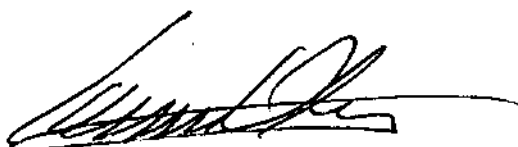
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

6. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esta Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Solicitud Divisional