

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-108934- -00013-0000

Fecha: 2015-02-17 16:51:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ABBVIE, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "PROTEÍNAS DE UNIÓN A IL-17".-Clase A61K 39/395.-
Expediente número 11-108.934.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de octubre 7 de 2014 y a mi memorial de plazo del 23 de diciembre de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **12627**, en relación con la Claridad del capítulo reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Inicialmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, esto con el fin de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado** me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que dicho capítulo fue **significativamente restringido** y define de forma clara y concisa las proteínas de unión capaz de unirse a IL-17 y TNF- α , las cuales están plenamente soportadas en la descripción, tales modificaciones se exponen a continuación:

- **Nuevas Reivindicaciones 1 a 3.** Corresponde a las reivindicaciones 4 a 6 actualmente presentadas y la dependencia de la nueva reivindicación 2 ha sido adaptada a la nueva numeración.
- **Nuevas Reivindicaciones 4 a 37.** Corresponden a las reivindicaciones 7, 11, 13, 14, 16, 27, 30, 32, 35 a 60 actualmente presentadas, sin embargo ahora:
 - ✓ la nueva reivindicación 4 se ha modificado con el fin de eliminar la referencia a los términos "molécula de inmuno adhesión", "agente para el diagnóstico de imágenes", "agente citotóxico", "agente terapéutico", y para especificar que el conjugado de proteína de unión comprende la proteína de unión de las nuevas reivindicaciones 1 a 3 enlazada a una segunda mitad química. Soporte en la descripción, pág. 68, líneas 9 a 23;
 - ✓ la dependencia de las nuevas reivindicaciones 5, 6, 9 y 23 ha sido adaptada a la nueva numeración. El respectivo soporte se encuentra en las reivindicaciones 159, 163, 182, 151 originalmente presentadas y en la tabla 34 para la nueva reivindicación 23;
 - ✓ la nueva reivindicación 10 se ha modificado con el fin de especificar que la construcción de la cadena o cadenas de polipéptido del paso c) se realiza mediante al menos un procedimiento o técnica recombinante. Además se ha eliminado la referencia a que "se genera una proteína de unión capaz de unirse a TNF- α y IL-17" del paso d);
 - ✓ la nueva reivindicación 11 se ha modificado para incluir las características técnicas de las reivindicaciones 31, 33 y 34 actualmente presentadas; y
 - ✓ en general la dependencia de las reivindicaciones ha sido adaptada a la nueva numeración.
- **Nueva Reivindicación 38.** Esta nueva reivindicación encuentra soporte en la reivindicación 201 originalmente presentada y en la tabla 34 de la descripción.

Las reivindicaciones 1-3, 8-10, 12, 15, 17-26, 28, 29, 31, 33, 34 y 61 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado** está constituido por **38 reivindicaciones** que se refieren de manera específica, clara y concisa a las características técnicas esenciales de las proteínas de unión que son objeto de la presente solicitud, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

3.2. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Se solicita reducir el número de reivindicaciones, de tal manera que se puedan consolidar o eliminar reivindicaciones"*

Al respecto, me permito indicar que siguiendo la sugerencia del señor Examinador, el capítulo reivindicatorio fue modificado y en consecuencia se ha disminuido el número de reivindicaciones a 38, lo cual contribuye a la concisión del capítulo reivindicatorio.

- *"Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas, porque se mencionan expresiones muy generales (...), los cuales pueden ser sustituidos por un número excesivo de secuencias posibles, de tal manera que al sustituir estas posibles secuencias en cada uno de los segmentos que conforman la proteína, se puede obtener muchos polipéptidos posibles, de tal manera que la complejidad de la solicitud se incrementa notablemente y no es posible establecer de manera precisa el verdadero alcance de lo que se desea proteger (...)"*

Se solicita eliminar las reivindicaciones 4 y 6, porque se repite la materia mencionada en las reivindicaciones 1 y 2."

Frente a lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 1 y 2 ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta con el presente memorial. Con esta modificación no solo se supera la objeción realizada sobre tales reivindicaciones 1 y 2 sino también aquella realizada sobre las reivindicaciones 4 y 6 (nuevas reivindicaciones 1 y 3), dado que de ninguna manera se encuentra repetición innecesaria de materia dentro del capítulo reivindicatorio modificado.

- *"las reivindicaciones 7 y 8 no son concisas, porque al mencionar "molécula de inmuno adhesión", "un agente para el diagnóstico de imágenes", "un agente citotóxico", "un agente terapéutico", se incluye una cantidad innumerable de sustancias que cumplen con estas funciones, los cuales mayoritariamente no están sustentados en la descripción. Se solicita mencionar de forma detallada y específica los compuestos que se*

ligan a la proteína de la reivindicación, de acuerdo a lo debidamente sustentado en la memoria descriptiva."

Con relación a la posición del señor Examinador, primero me permito resaltar que la reivindicación 8 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

Ahora, respeto a la reivindicación 7 (nueva reivindicación 4), me permito señalar que ésta ha sido modificada con el fin de eliminar la referencia a los términos "molécula de inmunoadhesión", "agente para el diagnóstico de imágenes", "agente citotóxico", "agente terapéutico" y especificar que el conjugado de proteína de unión comprende la proteína de unión de las nuevas reivindicaciones 1 a 3 enlazada a una segunda mitad química (por ejemplo, un agente terapéutico o citotóxico), lo cual presenta pleno soporte en la descripción, específicamente en la pág. 68, líneas 9 a 23.

Al respecto, también cabe señalar que el término "agente" se refiere a un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica o un extracto hecho a partir de materiales biológicos. Los agentes terapéuticos o citotóxicos incluyen: toxina pertussis, taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxi antracindiona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-dehidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, y puromicina y análogos u homólogos de los mismos.

Asimismo, cuando se emplea en el contexto de un inmunoensayo, un conjugado de proteína de unión a IL-17 puede ser un anticuerpo marcado de forma detectable, que se utiliza como el anticuerpo de detección. Dado lo anterior, es evidente que el conjugado de proteína de unión de la presente invención se caracteriza en términos suficientemente claros, más cuando se lee a la luz de las enseñanzas de la descripción. En consecuencia solicito respetuosamente sea retirada la objeción sobre la reivindicación 7 (nueva reivindicación 4).

- *"La reivindicación 10 no es concisa, porque se menciona un número muy amplio de posibles agentes quimioterapéuticos que se unen a las proteínas de la solicitud (...)"*

La reivindicación 12 no es clara porque al mencionar una proteína de unión en forma de cristal de liberación controlada libre de vehículo, se incurre una contradicción, (...)"

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Frente a lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 10 y 12 ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta con el presente memorial. Por lo tanto, las objeciones anteriores han sido superadas.

- *"Para la reivindicación 13 se solicita mencionar las secuencias específicas que codifican las proteínas de unión de la reivindicación 1."*

Considerando lo anterior, muy respetuosamente me permito manifestar que si bien las secuencias de ácido nucleico no se proporcionan en la reivindicación 13 (nueva reivindicación 6), este hecho no le resta claridad a la reivindicación, puesto que una persona versada en la materia a partir de la descripción conocería que cada aminoácido mencionado en las reivindicaciones es codificado por ácidos nucleicos basado en un sistema que es bien conocido (ver descripción, pág. 69, líneas 12 a 19). La relación entre las secuencias de aminoácidos y las secuencias de ácidos nucleicos es ampliamente conocida y también se encuentra en cualquiera de las referencias citadas en la descripción (ver descripción, desde la línea 15 de la pág. 347 hasta la línea 17 de la pág. 348).

En este sentido, la persona versada en la materia sabría que la fenilalanina puede ser codificada por el codón UUU o UUC, y que el aminoácido cisteína puede ser codificado por los codones UGU y UGC. Además, la descripción de la presente solicitud enseña cómo se preparan los vectores de expresión que llevan genes de codificación (ver descripción, desde la línea 26 de la pág. 87 hasta la línea 10 de la pág. 88).

La reivindicación 13 (nueva reivindicación 6) menciona claramente que el ácido nucleico al que hace referencia es aquel que codifica una proteína de unión según las nuevas reivindicaciones 1 o 3. En este sentido y dado que las secuencias de aminoácidos que conforman las proteínas de unión reclamadas en las nuevas reivindicaciones 1 o 3 se encuentran claramente establecidas, la persona versada en la materia puede conocer sin mayor esfuerzo las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes, ya que los tripletes de nucleótidos o codones que especifican cada aminoácido durante la síntesis de proteínas son de amplio conocimiento en la técnica.

En consecuencia, es evidente que la reivindicación 13 (Nueva reivindicación 6) es completamente clara, por lo que solicito amablemente a ese Despacho sea retirada dicha objeción.

- *"Se sugiere consolidar el objeto de las reivindicaciones 14 y 15 porque reclaman la misma característica técnica esencial referente al vector."*

Teniendo en cuenta la sugerencia del señor Examinador, se ha eliminado la reivindicación 15 y se conserva la reivindicación 14 (nueva reivindicación 7) que reclama un vector que comprende un ácido nucleico aislado de la reivindicación 6. Por lo tanto, la objeción anterior ha sido superada.

- *"Se sugiere consolidar el objeto de las reivindicaciones 16 a 26 porque reclaman la misma característica técnica esencial referente a la célula hospedera"*

Tomando en cuenta la posición del señor Examinador, se conserva la reivindicación 16 (nueva reivindicación 8) y se han eliminado las reivindicaciones 17 a 26.

En este sentido, cabe resaltar que la descripción de la presente solicitud define una célula hospedera como una célula en la cual se ha introducido ADN exógeno (ver descripción, pág. 71, líneas 14-31). Además enseña que la célula hospedera comprende dos o más (por ejemplo, múltiples) ácido nucleicos que codifican anticuerpos, tales como las células hospederas descritas por ejemplo en la patente US 7.262.028.

Asimismo, la descripción indica que la célula hospedera se refiere no sólo a la célula objeto particular, sino también a la progenie de dicha célula y especifica que dado que pueden producirse ciertas modificaciones en las generaciones posteriores debido a cualquier mutación o influencias ambientales, tal progenie puede, de hecho, no ser idéntica a la célula parental o base, pero aun así está incluida dentro del alcance del término "célula hospedera" tal y como se usa dentro de la presente solicitud de patente.

Del mismo modo, la descripción indica que las células hospederas incluyen células procariotas y eucariotas seleccionadas de cualquiera de los reinos de la vida, en donde además las células eucariotas incluyen células de protisto, fúngicas, de planta y animal. Finalmente, refiere que las células hospederas incluyen, la línea celular procariota *Escherichia coli*, líneas celulares mamíferas CHO, HEK 293, COS, NS0, SP2 y PER.C6, la línea celular de insecto Sf9, y la célula fúngica *Saccharomyces cerevisiae*.

Dado lo anterior, es evidente que la descripción se refiere de manera detallada y suficiente a la célula hospedera que se reclama en la nueva reivindicación 8.

- *"Las reivindicaciones 28 y 29 no son concisas, porque al mencionar composiciones farmacéuticas que contienen "un agente farmacéutico adicional" y donde "el agente farmacéutico adicional es un agente*

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

terapéutico, un agente de representación gráfica, un citotóxico, un inhibidor de angiogénesis, un AINE, un narcótico, entre muchos más", se pueden obtener muchísimas composiciones posibles, las cuales no se encuentran completamente sustentadas en la descripción. Se solicita mencionar específicamente las composiciones que verdaderamente representen el efecto técnico que busca obtener el objeto de la solicitud."

Frente a lo anterior, cabe resaltar que las objetadas reivindicaciones 28 y 29 no hacen parte del capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial.

- *"La reivindicación 30 no es clara, porque en el paso c) se menciona "construir la cadena o cadenas del polipéptido", no se menciona el procedimiento o la técnica empleada para lograr esta unión propuesta. Además, el paso d) se debe eliminar porque no se puede reclamar la proteína de unión en función del antígeno al cual se une. Se solicita generar más claridad al proceso de obtención de las proteínas de la solicitud."*

A este respecto, cabe mencionar que la reivindicación 30 (nueva reivindicación 10) se ha modificado con el fin de especificar que la construcción de la cadena o cadenas de polipéptido del paso c) se realiza mediante al menos un procedimiento o técnica recombinante. Además se ha eliminado la referencia a que "se genera una proteína de unión capaz de unirse a TNF- α y IL-17" del paso d) y se ha dejado claro que el método reclamado involucra la expresión de una proteína de unión definida mediante una secuencia según la nueva reivindicación 1 o 3. Por lo tanto, solicito amablemente sea retirada la objeción al respecto.

- *"Se sugiere consolidar el objeto de las reivindicaciones 31 a 34 dentro de una misma reivindicación, debido a que definen la misma característica técnica esencial."*

Tomando en cuenta la sugerencia del señor Examinador, se ha consolidado el objeto de las reivindicaciones 31 a 34 dentro de una sola reivindicación que corresponde a la nueva reivindicación 11. Por lo tanto, solicito amablemente sea retirada la anterior objeción.

- *"Para la reivindicación 60 se solicita realizar una generalización más razonable de las secuencias que describen el X1."*

En vista de la anterior objeción, amablemente me permito señalar que, contrario a la posición del señor Examinador, en la descripción correspondiente a la presente solicitud de patente, claramente se define al enlazante como un polipéptido

(que contiene dos o más residuos de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos) que se utilizan para unir una o más porciones de unión a antígeno (ver la descripción, pág. 64, líneas 5-8). Cabe resaltar que los enlazantes definidos en la reivindicación 60, ahora nueva reivindicación 37 (SEQ ID NOs: 887-918) tienen una longitud de entre aproximadamente 5 a 30 aminoácidos. En consecuencia, solicito respetuosamente sea retirada la anterior objeción.

- *"Se solicita eliminar la reivindicación 61, porque se replica la materia mencionada anteriormente en la reivindicación 27."*

Frente a lo anterior, cabe resaltar que la reivindicación 61 no hacen parte del capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial.

En vista de todo lo discutido anteriormente, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US2008/0269467 (D1) y US2007/0071675 (D3).**

A este respecto el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia sin ningún esfuerzo modificaría las secuencias divulgadas en D3 de acuerdo con las enseñanzas del documento D1 para obtener las secuencias VD1 y VD2 reivindicadas. Asimismo, considera que las proteínas de unión reclamadas no presentan ningún efecto técnico inesperado o superior respecto al arte previo citado.

Sobre este particular me permito señalar que los mencionados documentos no sugieren las secuencias de aminoácidos particulares correspondientes a las proteínas de unión a IL-17 y TNF- α de la invención, tal y como son reclamadas dentro del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

En este sentido, cabe resaltar que el documento D1 se refiere a anticuerpos IL-17 humanizados (por ejemplo, el mAb 126), que fueron derivados a partir de los Fabs murinos listados en la Tabla 1 (Ver D1; Ejemplo 2, párrafos [0073], [0141] y [0164], SEQ ID NOs: 56-121 y 178 a 243).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Sin embargo, en ninguna parte del documento D1 se encuentra alguna enseñanza relacionada con una proteína de unión de dominio variable dual DVD-Ig™ (DVD corresponde a las siglas en inglés para Dual Variable Domain), mucho menos con una proteína de unión DVD-Ig™ que se une a IL-17 y a TNF- α . De hecho el señor Examinador reconoce que las secuencias divulgadas en D1 son distintas de aquellas correspondientes a las proteínas de unión definidas en el capítulo reivindicatorio.

De otro parte, el señor Examinador considera que el documento D3 es la referencia más cercana a la presente invención. No obstante, tras la atenta revisión del documento D3, se pudo establecer que está dirigido a métodos para la preparación de proteínas de unión DVD-Ig™ (por ejemplo, IL-12/IL-18 y CD20/CD3), pero no enseña las secuencias aquí reclamadas, y mucho menos los valores de unión y neutralización de las proteínas DVD-Ig™ de unión a TNF y IL-17 que se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se anexa a este memorial.

Ahora bien, es de gran importancia resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado está dirigido a proteínas de unión DVD-Ig™ que son capaces de unirse a TNF y a IL-17. Es así como dentro de la descripción presentada para la presente solicitud de patente se detallan ampliamente los métodos de producción de anticuerpos y de proteínas de unión de dominio variable dual (DVD-Ig™) que se unen a IL-17, principalmente en los ejemplos presentados.

En este sentido, se emplearon métodos de selección de maduración de afinidad en el anticuerpo humano IL-17-TN-K7-B6. Este proceso dio lugar a librerías variantes de cadenas ligeras y pesadas (Ver descripción, páginas 271-280). Tales librerías variantes fueron recombinadas y convertidas en un sub-género de anticuerpos IgG anti-IL-17, que luego fueron incorporados a un género seleccionado de proteínas de unión DVD-Ig™ capaces de unirse a IL-17 y a TNF- α . (Ver descripción, páginas 294-339).

Cabe señalar que el Solicitante diseñó y construyó las proteínas de unión a IL-17 (Ver la Tabla 26 de la descripción), luego estas fueron combinadas con el mismo ligante TNF identificado como D2E7. Por lo tanto, estas proteínas de unión DVD-Ig™ comparten una familia de secuencias de aminoácidos de unión a IL-17 que son nuevas e inventivas, el mismo ligante TNF, y las características funcionales inventivas que se describen más adelante en el presente memorial.

En ese orden de ideas, un análisis objetivo muestra que el documento D1 emplea Fabs murinos/variantes humanizadas **que son de un familia de unión a**

IL-17 totalmente diferente a aquellos que se reclaman en la presente solicitud de patente. Asimismo, el documento D1 no enseña las características de unión funcional de las variantes totalmente humanas de B6 maduras de afinidad, de la presente invención.

Es evidente que la materia que se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado posee una característica técnica esencial adicional en relación con el arte previo. Específicamente, los datos presentados muestran que estas proteínas de unión a IL-17 maduras de afinidad son funcionalmente efectivas en la neutralización de la proteína IL-17 humana (ver descripción, Tablas 28 y 29), en un grado que no se enseña y mucho menos se sugiere en las referencias citadas como arte previo.

Asimismo, se observó que las proteínas de unión a IL-17 de la invención tienen afinidades de unión entre 58 a 220 picomolar (pM), y potencias de neutralización entre 18 a 134 picomolar (pM) (Ensayo de secreción de IL-6) para la proteína IL-17 humana (Tablas 28 y 30 respectivamente). En consecuencia, las proteínas de unión DVD-Ig™ que contienen tales ligantes B6 IL-17 tuvieron afinidades de neutralización entre 190 y 120 picomolar pM (Tabla 38). Por lo tanto, las proteínas de unión que se reclaman presentan valores de afinidad de unión y neutralización en el intervalo picomolar.

Cabe destacar que en el documento D1, la afinidad de unión está en el intervalo picomolar y el dato de neutralización para el anticuerpo humanizado pegilado está en el intervalo nanomolar. Por ejemplo el anticuerpo mAb 126 tiene un valor de neutralización IC₅₀ de 0,56 nanomolar (es decir 560 picomolar) (D1, párrafo [0162]), este hecho contrasta con los datos obtenidos en la presente solicitud, los cuales muestran una afinidad unión y neutralización en el intervalo picomolar para las variantes totalmente humanas de B6 maduras de afinidad de la invención (Tabla 30).

Claramente, las proteínas de unión a IL-17 maduras de afinidad que se reclaman en el capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial, demuestran una neutralización mejorada en comparación con el anticuerpo mAb 126 que divulga el documento D1, sin hablar del documento D3, el cual no contiene datos de unión y de neutralización a TNF y a IL-17.

Ahora bien, incluso si una persona versada en la materia utilizara el ligante a IL 17: mAb 126 del documento D1 en la proteína de unión DVD-Ig™ que se revela en el documento D3, esa persona de ninguna manera esperaría mejorar de 4 a 18 veces el valor de neutralización de 560 pM para el mAb 126, tal y como fue logrado en la

presente solicitud de patente (es decir, lograr los valores de neutralización de 18 a 134 pM que se muestran en las Tablas 28 y 30).

De otra parte, es evidente que no existe ninguna información en el documento D3 que hubiese enseñado cómo producir los ligantes B6 IL-17 que aquí se reclaman, y mucho menos acerca de la manera para mejorar la potencia de neutralización de los anticuerpos divulgados en D1 para obtener las potencias de neutralización en el rango picomolar que se consiguen con las proteínas de unión que se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado.

Nuevamente es de resaltar que en ninguna parte del documento D3 se muestran los datos de neutralización para las proteínas DVD-Ig[™] de unión a TNF/IL-17, y menos aún los datos para una proteína de unión que comprenda un ligante B6 IL-17 madurado de afinidad que se incluye en el capítulo reivindicatorio modificado.

En vista de todo lo anterior, es evidente que las enseñanzas divulgadas en los documentos citados, solos o en combinación, de ninguna manera pueden conducir a que la persona versada en la materia inequívocamente obtenga las proteínas de unión a IL-17 y TNF- α de la presente invención, las cuales innegablemente poseen propiedades inesperadas y altamente favorables.

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de la combinación de los documentos D1 y D3, las proteínas de unión a IL-17 y TNF- α como las consideradas en la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dichas proteínas de unión tendrían afinidades de unión y potencias de neutralización en el intervalo **picomolar**, es claro que las enseñanzas de los documentos D1 y D3 no puede de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5. RECONOCIMIENTO DE LA PATENTABILIDAD DE LA PRESENTE SOLICITUD EN OTRAS OFICINAS DE PATENTES.

Finalmente y aparte de lo anteriormente mencionado, me permito señalar que la solicitud de patente en cuestión ha sido reconocida como nueva e inventiva por la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) en la patente concedida US 8.779.101.

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable en el examen realizado por la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los anticuerpos de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

2

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las proteínas de unión capaces de unirse a IL-17 y TNF- α que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, solos o en combinación, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo me permito presentar copia de las páginas **349 a 356** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **38** reivindicaciones.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Lo que se reivindica es:

1. Una proteína de unión capaz de unirse a IL-17 y TNF- α que comprende primera y segunda cadenas de polipéptido, en donde la primera cadena de polipéptido comprende un primer VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;

10 C es un dominio constante de cadena pesada;

X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 o 1; y

- 15 en donde la segunda cadena de polipéptido comprende un segundo VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde

VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;

VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;

C es un dominio constante de cadena ligera;

20 X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 o 1; y

- 25 en donde en la primera cadena de polipéptido los dominios variables de cadena pesada VD1 o VD2 comprenden una secuencia de amino ácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 565, 670, 720, 740, 845 y 875; y

- 30 en donde en la segunda cadena de polipéptido, los dominios variables de cadena ligera VD1 o VD2 comprenden una secuencia de amino ácidos seleccionada a partir del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 570, 675, 725, 745, 850 y 880.

2. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde X1 es una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 887-918.

3. Una proteína de unión capaz de unirse a IL-17 y TNF- α que comprende dos primeras cadenas de polipéptido y dos segundas cadenas de polipéptido, en donde dos primeras cadenas de polipéptido comprenden VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde
- 5 VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada;
C es un dominio constante de cadena pesada;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 es una región Fc;
- 10 n es 0 o 1; y
- en donde dos segundas cadenas de polipéptido comprenden VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde
- 15 VD1 es un primer dominio variable de cadena ligera;
VD2 es un segundo dominio variable de cadena ligera;
C es un dominio constante de cadena ligera;
X1 es un enlazante con la condición que no sea CH1;
X2 no comprende una región Fc;
- 20 n es 0 o 1; y
- en donde en las dos primeras cadenas de polipéptido, el dominio variable de cadena pesada VD1 o VD2 comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 565, 670, 720, 740, 845 y 875; y
- 25 en donde en las dos segundas cadenas de polipéptido, el dominio variable de cadena ligera VD1 o VD2 comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 570, 675, 725, 745, 850 y 880.
- 30
4. Un conjugado de proteína de unión que comprende una proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 enlazada químicamente a una segunda mitad química.
- 35 5. La proteína de unión de la reivindicación 1 o 3, en donde la proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.

6. Un ácido nucleico aislado que codifica para una secuencia de amino ácidos de proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3.
7. Un vector que comprende un ácido nucleico aislado de la reivindicación 6.
8. Una célula hospedera que comprende un vector de la reivindicación 7.
9. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Un método para generar una proteína de unión capaz de unirse a IL-17 y TNF- α que comprende los pasos de
 - a) obtener un primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
 - b) obtener un segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo;
 - c) construir la cadena o cadenas de polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 mediante al menos un procedimiento o técnica recombinante; y
 - d) expresar la cadena o cadenas de polipéptido.
11. El método de la reivindicación 10, en donde el primer anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, y el segundo anticuerpo base o porción de unión a antígeno del mismo, son seleccionados del grupo que consiste de un anticuerpo humano, un anticuerpo de CDR injertada, un anticuerpo humanizado, un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados mediante un puentes de disulfuro en una región bisagra; un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste de los dominios VL y VH de un brazo sencillo de un anticuerpo, un fragmento dAb, una región determinante de complementariedad (CDR) aislada, un anticuerpo de cadena sencilla, y diacuerpos; o en donde la región Fc es seleccionada del grupo que consiste de la región Fc de secuencia nativa y una región Fc de secuencia variante; o en donde la región Fc es

seleccionada del grupo que consiste de una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, y IgD.

- 5 12. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la otra de la región variable de cadena pesada VD1 o VD2 comprende una secuencia de amino ácidos de una región variable de cadena pesada (VH) de un anticuerpo anti-TNF- α , en donde la secuencia de amino ácidos es SEQ ID NO: 668.
- 10 13. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la primera cadena de polipéptido comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 562, 572, 667, 677, 687, 697, 707, 717, 727, 737, 842, 852, 862, 872 y 882.
- 15 14. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la otra de la región variable de cadena ligera VD1 o VD2 comprende una secuencia de amino ácidos de una región variable de cadena ligera (VL) de un anticuerpo anti-TNF- α , en donde la secuencia de amino ácidos es SEQ ID NO: 673.
- 20 15. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde la segunda cadena de polipéptido comprende una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 567, 672, 682, 692, 702, 712, 722, 732, 742, 847, 857, 867 y 877.
- 25 16. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 565, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 570, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
- 30 17. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 670, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 675, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ
- 35

ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.

- 5 18. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 670, el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 675, el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la
- 10 secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
- 15 19. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 720, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 725, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
- 20 20. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 740, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 745, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la
- 25 secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
- 30 21. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 845, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 850, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
- 35 22. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ

- 5 ID NO: 875, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la
secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 880, el dominio variable de
cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ
ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la
secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
- 10 23. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de
cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ
ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la
secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
- 15 24. La proteína de unión de la reivindicación 23, en donde el dominio variable
de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la
SEQ ID NO: 565 y el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la
secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 570.
- 20 25. La proteína de unión de la reivindicación 23, en donde el dominio variable
de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la
SEQ ID NO: 670 y el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la
secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 675.
- 25 26. La proteína de unión de la reivindicación 23, en donde el dominio variable
de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la
SEQ ID NO: 720 y el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la
secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 725.
- 30 27. La proteína de unión de la reivindicación 23, en donde el dominio variable
de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la
SEQ ID NO: 740 y el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la
secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 745.
- 35 28. La proteína de unión de la reivindicación 23, en donde el dominio variable
de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la
SEQ ID NO: 845 y el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la
secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 850.

29. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 875 y el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 880.
- 5
30. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 565, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 570, el dominio variable de
- 10
- cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
31. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de
- 15
- cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 670, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 675, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la
- 20
- secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
32. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de
- 25
- cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 670, el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 675, el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
- 30
33. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de
- 35
- cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 720, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 725, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.

34. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 740, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 745, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
35. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 845, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 850, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
36. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde el dominio variable de cadena pesada VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 875, el dominio variable de cadena ligera VD2 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 880, el dominio variable de cadena pesada VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 668 y el dominio variable de cadena ligera VD1 comprende la secuencia de amino ácidos de la SEQ ID NO: 673.
37. La proteína de unión de la reivindicación 3, en donde X1 es una secuencia de amino ácidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOs: 887-918.
38. El método de la reivindicación 10 para generar la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 12-37.