

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-111121- -00006-0000

Fecha: 2013-12-26 16:26:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 11-111.121

Solicitud de Patente de Invención titulada: "VARIANTES DE UNION A ANTI-
ALBÚMINA DE SUERO MEJORADAS."

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref: P2011/000155

RESPUESTA AL OFICIO No. 15172, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 033

DE FECHA 20 DE AGOSTO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 13 de enero de 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se modifica la antigua reivindicación 1 que ahora incluye el contenido de las antiguas Reivindicaciones 1 a 4
- se elimina del capítulo reivindicatorio cualquier referencia a las figuras o a las denominaciones o nomenclatura interna, ahora en él precisan las secuencias SEQ ID No que caracterizan cada variante de la invención.
- se elimina del alcance del capítulo reivindicatorios las variables cuya secuencia corresponden a SEQ ID No 1, SEQ ID No 3 y SEQ ID No 4,

- se modifican las reivindicaciones relativas a las secuencias de nucleótidos para que ellas se refieran específicamente a las SEQ ID No 10, SEQ ID No 7 y SEQ ID No 415, según la divisional a la cual correspondan.
- se reenumeran las reivindicaciones originales y se ajustan sus dependencias conforme a la respectiva correspondencia.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala lo siguiente en relación con el Capítulo Reivindicatorio y Capítulo Descriptivo:

i) La variante de dominio sencillo reclamada debe ser definida a partir de su estructura completa, esto es, de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y cadena pesada o las secuencias de las 3 CDRs. La alusión a segmentos parciales de la molécula no permite definirla, menos aún cuando dicha alusión no establece ni siquiera todos los segmentos de unión (CDRs) de la misma. La variante de dominio debe definir las variantes mutadas por la secuencia específica, haciendo mención a las posiciones de una secuencia específica y no a la posición kabat o a la Figura (Reivindicaciones 1, 7 y sus dependientes).

ii) Los términos: “al menos”, “hasta 4 cambios” de las reivindicaciones 1, 5-11, no son concisos, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere sustituirlo por un término preciso, restringiendo la solicitud a una razonable generalización de las mutaciones o cambios que se encuentran debidamente sustentados en el Capítulo Descriptivo.

iii) Las Reivindicaciones 1, 5 y 6 no son concisas porque las mutaciones que comprende la variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina no están definidas por su estructura

iv) La Reivindicación 7 se refiere a un anticuerpo, el cual se encuentra independiente de la Reivindicación 1. Se sugiere establecer la dependencia o definir si es un invento diferente.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

v) Las Reivindicaciones 1, 7-9 no son claras debido a que hacen referencia a los dibujos, según la expresión, “como se muestra en la Figura 1.

vi) La Reivindicación 9 no hace referencia al tipo de numeración de las mutaciones.

vii) Las Reivindicaciones 7-11 no son concisas debido a que no define los cambios adicionales que tiene la variante reivindicada.

viii) En las Reivindicaciones 23 a 25 la molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleótida de la misma y hacer referencia a la secuencia del anticuerpo completo.

ix) La composición de las Reivindicación 22 debe ser caracterizada a partir de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos.

x) Las Reivindicaciones 12, 13, 14, 15, 16, 17 utilizan las expresiones “tiene una constante de disociación (KD), “que comprende un sitio de unión a SA humana”, “una constante de velocidad de disociación (Kd)”, “tiene una velocidad de asociación (Ka)”, que son resultados a alcanzar y no definen a la molécula, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

xi) La Reivindicación 18 no es clara al no definir el ligando multiespecífico por su estructura y carece de concisión al no definir la estructura del resto de unión.

xii) La Reivindicación 20 no es concisa al no definir por su estructura el fármaco polipeptídico de la proteína de fusión,

xiii) Las Reivindicaciones 24, 25 no son claras al ser definidas con base en un porcentaje de identidad. Adicionalmente, las reivindicaciones deben ser definidas por su estructura (secuencias de aminoácidos de la región marco de cadena pesada y ligera).

xiv) La célula huésped, reclamada en la Reivindicación 27, debe ser definida como una línea celular y debe estar sustentada con el número del depósito. Se sugiere especificar que es una célula transformada.

xv) El vector recombinante de la Reivindicación 26 debe ser caracterizado por los elementos que conforman este vector, específicamente por las secuencias de nucleótidos que incluye. Donde las secuencias, la conformación y actividad de estos vectores debe estar completamente sustentada en el Capítulo Descriptivo.

xvi) Se requiere presentar el listado de secuencias de nucleótidos o aminoácidos separados de el Capítulo Descriptivo, bajo el título: "Listado de secuencias" y anexarlas en formato digital.

b- En primer lugar, respetuosamente llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, orientados por las amables recomendaciones de la Examinadora, la nueva Reivindicación 1 reclama específicamente una variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA) de DOM7h-11, caracterizado porque la variante comprende mutaciones en la unión FW2/CDR2, en cada una de las posiciones 49, 50 y 51, donde: el aminoácido de la posición 49 es Leu; el aminoácido de la posición 50 es Ala o Trp (dependiendo si corresponde a la solicitud original o a la divisional); y el aminoácido de la posición 51 es Phe o Asn (dependiendo si corresponde a la solicitud original o a la divisional); y en donde la variante tiene de 2 a 8 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de la proteína DOM7h-11. Así las cosas, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, ninguna reivindicación se refiere a un anticuerpo.

En cuanto a las objeciones relativas a la claridad de la solicitud, se efectúan las siguientes precisiones:

i) La presente invención se refiere específicamente a una variante del dominio variante de la proteína DOM7h-11. La proteína DOM7h-11 es una proteína ampliamente

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

conocida en el estado de la técnica y el objeto de la presente solicitud no es solicitar protección para dicha proteína.

Siendo así y teniendo en cuenta el contenido de Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio¹, que establece en relación con la Concisión: *“El examinador evaluará el requisito de concisión tanto a cada reivindicación individual, como al conjunto de reivindicaciones. La finalidad de este requisito es evitar una excesiva complejidad para el examinador, a la hora de analizar las reivindicaciones, y evitar que terceros no puedan ver claramente cuál es el alcance de las reivindicaciones, por el excesivo número y complejidad de éstas.*

De esta manera, cuando el examinador observe que hay una repetición innecesaria de palabras o un número excesivo de reivindicaciones carentes de interés, deberá hacer el requerimiento por falta de concisión.” (Mi énfasis), no existe razón incluir en la reivindicación 1 la secuencia de dicha proteína, pues esto le restaría claridad y concisión al capítulo reivindicatorio.

Dado que la solicitud, tanto en el Capítulo Descriptivo como en las reivindicaciones se refiere a una variante de la proteína DOM7h-11, la definición del objeto de la invención se debe centrar en los puntos de variación. Para el caso que nos ocupa, los tres puntos esenciales son los residuos aminoácidos de las posiciones 49, 50 y 51, los cuales deben corresponder a los aminoácidos señalados en la nueva reivindicación 1.

ii) Con el nuevo capítulo reivindicatorio, los términos: “al menos” y “hasta 4 cambios” de las Reivindicaciones 3, 4, 20 y 21 son concisos, pues en la primer de ellas se señala que la variante adicional a las mutaciones precisadas en la Reivindicación 1 pueden tener al menos una mutación seleccionada de un grupo de dos, esto daría lugar a 3 mutantes diferentes. Sumado a lo anterior, los hasta 4 cambios señalados en la Reivindicación 4 están delimitados a que dichos cambios ocurran en la variante que presenta las tres mutaciones precisadas en la Reivindicación 1.

iii) En las nuevas reivindicaciones 19 a 21, antiguas reivindicaciones 23 a 25, la molécula de ácido nucleico ha sido caracterizada a partir de la secuencia de nucleótidos.

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.6, Página 85. Relativo a las “Concisión” (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

iv) En cuanto a la claridad de la composición de la antigua Reivindicación 22 es necesario precisar que la composición reclamada se refiere a una composición que comprende la variante, la proteína de fusión o el ligando de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 7 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dado que el alcance de las nuevas Reivindicaciones 1 a 17 fue precisado, aun cuando la composición de la Reivindicación 22 sólo define el ingrediente activo y no hace mención de los otros ingredientes que la conforman, ni establece las proporciones de los mismos, **dicha información resulta innecesaria y no afecta la claridad de la solicitud**, puesto que el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio², señala que en la nota al pie del cuadro lo siguiente: **“Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición *es el compuesto activo*, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales”**.

Es decir, la patentabilidad de estas composiciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de la variante, la proteína de fusión o el ligando que se encuentran en estas, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. Es decir, las reivindicaciones reclaman una composición farmacéutica (cualquier composición) que esté caracterizada porque contiene la variante, la proteína de fusión o el ligando de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

Adicionalmente, como se mencionó anteriormente, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas **no esenciales** en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto,

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.4, Página 76. Relativo a las “*Características esenciales*” (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

En vista del lineamiento antes citado, la nueva Reivindicación 22, cuya composición está definida por el compuesto activo, es clara y **no debe requerirse que se mencionen otras características estructurales como los excipientes o las proporciones con las cuales dichos excipientes o el ingrediente activo están presente en la composición.**

v) En cuanto al contenido de las antiguas Reivindicaciones 12, 13, 14, 15, 16, 17 y su inclusión de expresiones que podrían ser interpretadas como resultados a alcanzar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que indica que los parámetros y **los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones siempre y cuando las características técnicas de la invención hayan sido previamente definidas.**³ En el mismo sentido, la Superintendencia de Industria y Comercio, en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad señala respecto a los resultados a alcanzar señala que “*el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención*”.⁴ (Mi énfasis)

Considerando los lineamientos antes mencionados, las nuevas Reivindicaciones 7 a 12 son claras, pues ellas dependen de las Reivindicaciones 1 a 6, donde las características técnicas que definen la invención han sido claramente precisadas.

vi) Sobre la falta de claridad de las antiguas Reivindicaciones 18, 20, 26 y 27 nos permitimos citar nuevamente el contenido del aparte del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio⁵, mencionado en el numera 2.b.v) de esta respuesta, pues a partir de él es claro que **si característica técnica esencial de un compuesto o una molécula está definida**, el examinador **no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales.** Para la presente invención la característica esencial es la variante con las mutaciones señaladas en la

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Secciones 4.6.6 y 4.6.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.8. Página 41. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf

⁵ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.4, Página 76. Relativo a las “*Características esenciales*” (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

Reivindicación 1 y en las secuencias precisadas en la nueva Reivindicación 20. En consecuencia, no resulta pertinente que se precise información adicional al concepto inventivo, pues cualquier persona versada en la materia está en capacidad de establecer si un ligando o una proteína de fusión comprende o no la variante definida en las Reivindicaciones 1 a 12.

vii) A cerca del porcentaje de identidad, respetuosamente se recuerda a ese Despacho que es un derecho del solicitante velar porque las modificaciones conservadoras, que no causan un efecto en funcionalidad de la molécula, no den lugar a que su invento sea copiado por terceros, sin que ello implique una infracción, siendo así, para cualquier persona versada en la materia es claro comprender el alcance de un polipéptido que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia determinada, sea dicho de paso que este tipo de redacción es una práctica comúnmente aceptada en relación con las patentes. Así las cosas, no es acertado afirmar que las reivindicaciones no sean claras o que a ella le falte concisión, pues si bien su alcance no se refiere a una única secuencia, las opciones planteadas son limitativas y se refieren a las variaciones estructurales de un único concepto inventivo.

viii) El solicitante adjunta a esta comunicación el listado de secuencias de nucleótidos o aminoácidos separados de el Capítulo Descriptivo, bajo el título: "Listado de secuencias" y anexarlas en formato digital.

De esta manera, aplicando las directrices del MAP y del Instructivo de la SIC, es evidente que la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes, que describen características estructurales del la variante, la proteína de fusión o el ligando, de la secuencia que lo codifica o de la composición que lo contiene, por tanto dichas reivindicaciones son aceptables en el presente caso, puesto que son perfectamente claras y concisas.

3. a- La Examinadora argumenta que en la presente invención no hay unidad de invención entre las cuatro reivindicaciones independientes ya que el concepto común inventivo, anticuerpos de anti-albúmina de suero de dominio variable sencillo y anticuerpo designado DOM7h-II anti-albúmina de suero de dominio variable sencillo, no cumple con el requisito de novedad y/o nivel inventivo de acuerdo con el documento D1

Por lo tanto, esta invención presenta 5 diferentes conceptos técnicos comunes inventivos así:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- Grupo I: Reivindicaciones 1-6, 12-18, 22-24, 26-27 (todas parcialmente). Variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero, en donde la variante comprende la secuencia de aminoácidos DOM7h-II-3 (SEQ ID NO: 5) y la información relacionada.
- Grupo II: Reivindicaciones 1-27 (todas parcialmente). Variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero, en donde la variante comprende la secuencia de aminoácidos DOM7h-II-15 (SEQ ID NO: 2) y la información relacionada.
- Grupo III: Reivindicaciones 1,2, 5-27 (todas parcialmente). Variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero, en donde la variante comprende la secuencia de aminoácidos DOM7h-II-12 (SEQ ID NO: 1) y la información relacionada.
- Grupo 4: Reivindicaciones 1,2, 5-18, 22-27 (todas parcialmente). Variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero, en donde la variante comprende la secuencia de aminoácidos DOM7h-II-19 (SEQ ID NO: 4) y la información relacionada.
- Grupo 5: Reivindicaciones 7, 10-18, 22-24, 26-27 (todas parcialmente). Variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero, en donde la variante comprende la secuencia de aminoácidos DOM7h-II-18 (SEQ ID NO: 3) y la información relacionada.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica.

b- En procura de superar los cuestionamientos relativos a la falta de unidad de invención se limita la presente solicitud al concepto inventivo identificado por la Examinadora como grupo I, el cual se basa en la variante que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 5 y la información relacionada, tal como la SEQ ID NO: 10.

Adicionalmente, se presenta una solicitud divisional, cuyo objeto es la variante del grupo II, esto es, la variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero, en donde

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

la variante comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 y la información relacionada, tal como las secuencias SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 414 y SEQ ID NO: 415.

Por lo anterior, doy por superada la anterior objeción, de tal forma que la presente invención cumple con el requisito de unidad de invención.

4. a- La Examinadora señala que la patente W02008/096158 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora señala que D1 divulga una variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina antialbúmina de suero de DOM7h-II con afinidad KD en el rango de 300nM a 5pM, ácidos nucleicos que codifica dicha variante, y ligandos específicos que comprenden las variantes (Resumen, Pág. 32, Reivindicaciones 1-4).

Las variantes de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero de SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 de la reivindicación 1 son derivados de DOM7h-II de D1, que se unen específicamente a albúminas de suero de más de una especie.

El documento D1 se considera el ET cercano porque divulga variantes de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero de DOM7h-II. Las variantes de dominio variable sencillo de inmunoglobulina reivindicadas difieren de los del documento D1 en que tienen al menos una mutación en la unión FW2-CDR2.

El efecto logrado por el hecho de incluir al menos una mutación en la unión FW2-CDR2 en los anticuerpos de D1, es un aumento en la afinidad y un perfil de afinidad para la albúmina de suero en todas las especies.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en *“cómo modificar los derivados conocidos según D1 para conseguir propiedades mejoradas en la afinidad y con un perfil de afinidad para la albúmina de suero en todas las especies.”*

Sin embargo, el anticuerpo DOM7h-11-3 no parece tener propiedades mejoradas o inesperadas comparado con D1 que divulga dAbs con afinidad en el rango de 300nM a 5pM (Pág. 32, Párr. 3).

En consecuencia la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría variantes de dominio variable sencillo de inmunoglobulina alternativas a las variantes divulgadas en D1 de forma que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual se considera obvia.

b- En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el hecho que la presente invención ahora se relaciona específicamente con una variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA) de DOM7h-11, caracterizado porque la variante comprende mutaciones en la unión FW2/CDR2, en cada una de las posiciones 49, 50 y 51, donde: el aminoácido de la posición 49 es Leu; el aminoácido de la posición 50 es Ala o Trp (dependiendo si corresponde a la solicitud original o a la divisional); y el aminoácido de la posición 51 es Phe o Asn (dependiendo si corresponde a la solicitud original o a la divisional); y en donde la variante tiene de 2 a 8 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de la proteína DOM7h-11.

En relación con D1 es necesario precisar que la presente invención se relaciona con un grupo determinado de variantes del dominio variable de anticuerpo (dAbs) que comprende mutaciones específicas en unos residuos definidos. Los inventores han identificado sorprendentemente que los resultados de mutaciones en los aminoácidos 49 a 51 relacionadas con anticuerpos anti-albúmina de suero presentan propiedades mejoras.

Las variantes citadas mejoradas fueron generadas a partir de una biblioteca de dAbs con una diversidad de aminoácidos, en posiciones particulares en la secuencia de aminoácidos del dAb y elegidas a partir de una estrategia de cribado para seleccionar moléculas que tienen un perfil de afinidad deseable.

D1 divulga ligandos con doble especificidad, los cuales comprenden un primer dominio variable de inmunoglobulina que tiene una primera especificidad de unión específica y un dominio variable de inmunoglobulina complementaria o no complementaria que tiene una segunda especificidad de unión. La contribución inventiva de la presente invención se basa en:

- (a) la selección de las posiciones particulares para la diversificación de aminoácidos, que lleva al hallazgo sorprendente de que la modificación de residuos en la unión FR2/CDR2 confiere afinidad mejorada, y
- (b) la generación de la estrategia de cribado, que estableció un conjunto definido de características de un dAb que lo hacen especialmente adecuado para aplicaciones específicas in vivo.

En el estado del arte y en especial en D1, no se encuentra ninguna sugerencia o motivación que condujera o motivara a incluir mutaciones en esta región específica de la secuencia de los anticuerpo anti - SA y esperar ventajas las ventajas que se indican a continuación.

- Mejoras en la afinidad y el perfil de afinidad.

El perfil de afinidad se refiere al rango observado de la afinidad de los dAbs para SA en la especie humana y de otras especies. El perfil de afinidad específica de algunos de los dAb mejorados en comparación con el dAb parental, DOM7h-11, se encuentra ilustrado en la Tabla 6, en el anticuerpo de la secuencia SEC ID N°:5 (DOM7h-11-3) y el anticuerpo de la secuencia SEC ID N°:2 (DOM7h-11-15), que tienen mutaciones en las posiciones 49, 50 y 51 exhiben la mayor mejora en la afinidad por HSA. Dado que D1 no hacía mención ni enseñaba variantes que involucraran este sitio, no existen razones para suponer que tales posiciones podrían ser modificadas sin alterar la negativamente el sitio de unión de dAbs y menos aún, para suponer que justo una modificación en las posiciones señaladas llevarían a un mejoramiento en la afinidad por HSA.

Sumado a lo anterior, la Tabla 10 también muestra una mejora en la vida media de la mutante DOM7h-11-15 sobre los parentales de uno de estos dAbs. De ninguna forma, una persona versada en la materia habría supuesto o deducido a partir de la información suministrada por D1, que era posible obtener una variante con una mejora significativa en la vida media, si se modificaban los residuos precisados en la reivindicación 1 y ellos eran sustituidos por los aminoácidos que se definen en dicha reivindicación.

Para finalizar, las variantes obtenidas demuestran un rango de afinidades que permiten la selección entre motivos con relativamente modesta y alta afinidad de unión por anti- SA y (página 2): *"Dichos restos podrían unirse a fármacos, eligiéndose el resto de unión anti-SA de*

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

acuerdo con la solicitud final contemplada. Esto permitiría al fármaco adaptarse mejor a las indicaciones crónicas o agudas del tratamiento y/o prevención, dependiendo de la elección del resto de unión anti-SA". A partir de los datos suministrados en D1 no era posible efectuar esta discriminación entre medicamentos para indicaciones crónicas o agudas.

Complementando lo expuesto, la Figura 2 muestra los rangos de afinidad de dAbs mejorados y sus aplicaciones en rangos terapéuticos. De este modo, la afinidad de la AlbuAb o fusión para la albúmina de suero puede adaptarse o seleccionarse de acuerdo con la enfermedad, afección o indicación a tratar. La invención proporciona AlbuAbs con afinidades que permiten que cada AlbuAb se clasifique como "afinidad elevada", "afinidad media" o "afinidad baja", permitiendo de esta manera al experto en la materia seleccionar la AlbuAb apropiada de la invención de acuerdo con la terapia en cuestión.

Así las cosas, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente y como la Examinadora habrá de reconocer, ninguno de los efectos inesperados mencionados anteriormente se podrían haber dilucidados a partir de la información aportada por un documento como D1, que no hace alusión alguna a dAbs cuyo sitio de mutación coincide con la unión FW2/CDR2, específicamente en las posiciones 49, 50 y 51, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la lleva directamente a desarrollar la materia aquí reclamada ni mucho menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente.

Abordando el método "Problema-solución" de la manera definida en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio⁶, se encuentra que el primer paso es "Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada", para el caso que nos ocupa es el documento D1.

Siguiendo con esta aproximación se debe *"Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano"*. A la luz del contenido del documento citado como estado de la técnica se puede establecer que D1 no enseña o sugiere la existencia de anticuerpos cuyo sitio de mutación coincide con la unión FW2/CDR2, específicamente en las posiciones 49, 50 y 51.

⁶ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5.1, Páginas 131 a 134. Relativo al *Método "problema-solución"* (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

Continuando con los lineamientos del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio⁷ es necesario “Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial”. El objeto de las nuevas reivindicaciones no habían sido ni enseñado ni sugerido en D1, por lo que el efecto técnico de las variantes de la presente invención es la obtención de anticuerpos con mayor afinidad por HSA no podría haber sido derivado evidentemente de la información contenida en dicho documento.

Sumado al aumento de la afinidad, se destaca el aumento en la vida media de algunas de las variantes aquí divulgadas y la información que facilita su aplicación en el campo terapéutico. Evidentemente, ninguno de los efectos señalados habría sido predicho a partir de D1.

Finalmente y para terminar con la aplicación del método Problema-Solución se debe “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”. Según el Instructivo ya citado, “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 para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo.”

Como la Examinadora habrá de reconocer, nada en la información contenida en D1 lleva a solucionar el problema planteado en la presente solicitud mediante la generación de una variante comprende mutaciones en la unión FW2/CDR2, en cada una de las posiciones 49, 50 y 51, donde: el aminoácido de la posición 49 es Leu; el aminoácido de la posición 50 es Ala o Trp (dependiendo si corresponde a la solicitud original o a la divisional); y el aminoácido de la posición 51 es Phe o Asn (dependiendo si corresponde a la solicitud original o a la divisional); y en donde la variante tiene de 2 a 8 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de la proteína DOM7h-11. En consecuencia, dicho documento no divulga o sugiere la solución que aquí se reclama.

⁷ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5.1, Páginas 131 a 134. Relativo al Método “problema-solución” (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes 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 documentos⁸. Además, el Manual Andino de Patentes 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**⁹. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención con las características esenciales aquí reclamadas, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.
Modificación páginas 64 y 65
Listado de Secuencias en CD

⁸ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una variante de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-albúmina de suero (SA) de DOM7h-11, caracterizado porque la variante comprende mutaciones en la unión FW2/CDR2, en cada una de las posiciones 49, 50 y 51, (numeración de acuerdo con Kabat), donde:

el aminoácido de la posición 49 es Leu;

el aminoácido de la posición 50 es Trp; y

el aminoácido de la posición 51 es Asn;

y en donde la variante tiene de 2 a 8 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos de la proteína DOM7h-11.

2. La variante de la Reivindicación 1, en donde la variante comprende una Met en la posición 32 (numeración de acuerdo con Kabat).

3. La variante de la Reivindicación 1 o 2, donde la variante comprende al menos una mutación seleccionada de las siguientes: Posición 87 = H, y Posición 91 = T.

4. La variante de la Reivindicación 1, donde la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable simple de SEC ID NO: 5 o tiene hasta 4 cambios en comparación con la secuencia de aminoácidos seleccionada, siempre y cuando la secuencia de aminoácidos de la variante tenga mutaciones en la unión FW2/CDR2 en cada una de las posiciones 49, 50 y 51, como se define en la Reivindicación 1.

5. La variante de una cualquier de las Reivindicaciones 1 a 4, donde la variante comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de un dominio variable simple de SEC ID NO: 5.

6. La variante de cualquier reivindicación anterior, en el que la variante comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA humana con una constante de disociación (KD) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10000 nM, opcionalmente de

7. La variante de cualquier reivindicación anterior, en la que la variante comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA humana con una constante de velocidad de disociación (K_d) de aproximadamente $1,5 \times 10^{-4}$ a aproximadamente $0,1 \text{ s}^{-1}$, opcionalmente de aproximadamente 3×10^{-4} a aproximadamente $0,1 \text{ s}^{-1}$, como se determina por resonancia de plasmón superficial.

8. La variante de cualquier reivindicación anterior, en el que la variante comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA humana con una constante de velocidad de asociación (K_a) de aproximadamente 2×10^6 a aproximadamente $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente $2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, como se determina por resonancia de plasmón superficial.

9. La variante de cualquier reivindicación anterior, en el que la variante comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de mono *Cynomolgus* con una constante de disociación (K_D) de aproximadamente $0,1$ a aproximadamente 10000 nM , opcionalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 6000 nM , como se determina por resonancia de plasmón superficial.

10. La variante de cualquier reivindicación anterior, en la que la variante comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de mono *Cynomolgus* con una constante de velocidad de disociación (K_d) de aproximadamente $1,5 \times 10^{-4}$ a aproximadamente $0,1 \text{ s}^{-1}$, opcionalmente de aproximadamente 3×10^{-4} a aproximadamente $0,1 \text{ s}^{-1}$, como se determina por resonancia de plasmón superficial.

11. La variante de cualquier reivindicación anterior, en la que la variante comprende un sitio de unión que se une específicamente a SA de mono *Cynomolgus* con una constante de velocidad de asociación (K_a) de aproximadamente 2×10^6 a aproximadamente $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, opcionalmente de aproximadamente 1×10^6 a aproximadamente $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, como se determina por resonancia de plasmón superficial.

12. Un ligando multiespecífico que comprende una variante anti-SA de cualquier reivindicación anterior y un motivo de unión que se une específicamente a un antígeno blanco distinto de SA.

13. Un ligando multiespecífico como el de la Reivindicación 12, donde el otro antígeno blanco distinto de SA es TNFR1.

14. Un dominio variable sencillo de variante anti-SA de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en el que el dominio de variable se conjuga con un fármaco (opcionalmente un fármaco NCE), opcionalmente en el que la variante seleccionada es SEC ID NO: 5.
15. Una proteína de fusión que comprende un fármaco polipeptídico o peptídico fusionado a una variante de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente en el que la variante seleccionada es SEC ID NO: 5.
16. Una proteína de fusión de acuerdo con la Reivindicación 15, en la que la proteína de fusión comprende un enlace, tal como, un enlace que comprende la secuencia de aminoácidos TVA, opcionalmente TVAAPS, entre la variante y el fármaco.
17. Una composición que comprende una variante, proteína de fusión o ligando de cualquier reivindicación anterior y un diluyente, transportador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una variante de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 o un ligando multiespecífico de la Reivindicación 13 o proteína de fusión de la Reivindicación 15 o 16.
19. Un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos seleccionada de la secuencia de nucleótidos SEC ID NO: 10 o una secuencia de nucleótidos que tiene una identidad de secuencia de al menos el 80% con respecto a dicha secuencia seleccionada.
20. Un vector que comprende el ácido nucleico de las Reivindicaciones 18 o 19.
21. Una célula transformada que comprende el vector de la Reivindicación 20.

>DOM1h-574-179 (SEC ID N°: 155)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFFKYSMGWVRQAPGKGLEWWSQISDTAD
R RYYDDAVKGRFTITRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWEPFVYWGQGT
LVTVSS
5

>DOM1h-574-180 (SEC ID N°: 156)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKYSMGWVRQAPGKGLEWWSQISDTAD
R TYYAHAVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAIYTGRWVPFEYWGQGT
L VTVSS
10

Tabla 4: Secuencias de Nucleótidos de dAbs anti-TNFR1

>DOM1h-509 (SEC ID NO: [[157]] 417)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG
15 CGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGTCAGTATAGGATGCATTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGAGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTGATACTAGGGGT
TCGTCTACATACTACGCAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACA
ATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGC
GGTATATTACTGTGCGAAAGCTGTGACGATGTTTTCTCCTTTTTTTGACTACTGGGG
20 TCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-510 (SEC ID NO: [[158]] 418)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG
CGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCTGATTATGGGATGCGTTGGGT
25 CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTACGCGGACTGGT

-65-

CGTGTTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACA
ATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGC
GGTATATTACTGTGCGAAATGGCGGAATCGGCATGGTGAGTATCTTGCTGATTTTG
ACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

5

>DOM1h-543 (SEC ID N°: 159)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG
CGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTATGAGGTATAGGATGCATTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTGATTCTAATGGT
10 TCTAGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCG
GTATATTACTGTGCGAAAGATCGTACGGAGCGTTCGCCGGTTTTTGACTIONGGGG
TCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

15 >DOM1h-549 (SEC ID N°: 160)

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCCCTG
CGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGTTGATTATGAGATGCATTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTAGTGAGAGTGGT
ACGACGACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACA
20 ATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGC
GGTATATTACTGTGCGAAACGTCGTTTTTCTGCTTCTACGTTTGACTACTGGGGTCA
GGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM1h-574 (SEC ID N°: 161)

25 GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA 13 MM 12 DD 26
Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	11-111121	6	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
"Anexo 00"