

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135218-00004-0000

Fecha: 2014-11-04 11:17:00
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 18

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 12-135.218

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "POLIPÉPTIDOS AGONISTAS
QUE SE ENLAZAN A DR5"

Solicitante: ABLYNX NV

Nuestra Ref.: P2012/000100

RESPUESTA AL OFICIO No. 7577 NOTIFICADO POR LA FIJACIÓN EN LISTA No. 026

DE FECHA 01 DE JULIO DE 2014

(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 presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, el cual contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1-10, y 12-30;
- se agrega la nueva Reivindicación 1, que encuentra soporte en la página 19, líneas 20-24, del Capítulo Descriptivo;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 2, 5, y 9-12 encuentran soporte en la antigua Reivindicación 13, Tabla 4; de la página 20, línea 24, a la página 21, línea 14; página 76, líneas 5-20; página 77, líneas 15-25; de la página 79, línea 14, a la página 80, línea 14; página 81, líneas 6-10; de la página 87, línea 25, a la página 89, línea 22; de la página 128, línea 4, a la página 130, línea 9; de la página 166, línea 5, a la página 167, línea 22; y de la página 193, línea 5, a la página 194, línea 9, del Capítulo Descriptivo;

- se agrega la nueva Reivindicación 3, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 4 y en la página 19, líneas 21-25, del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 4, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 3;
- se agrega la nueva Reivindicación 6, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 9;
- se agrega la nueva Reivindicación 7, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 10;
- la nueva Reivindicación 8 corresponde a la antigua Reivindicación 11;
- la nueva Reivindicación 14 corresponde a la antigua Reivindicación 31, y encuentra soporte en la página 275, Tabla 30A, del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 15 encuentra soporte dentro del alcance de la nueva Reivindicación 3;
- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia se reenumeran de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple 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, éstas por el contrario corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 17 a 29 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las Reivindicaciones 17 a 29 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones respecto a las reivindicaciones:

- Muchas reivindicaciones reclaman la misma materia redactada de forma diferente;
- La Reivindicación 1 debe indicar la estructura del monómero y del dominio variable, igualmente, se debe aclarar si se reclama un polipéptido o un anticuerpo de dominio único;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- Las Reivindicaciones 2, 3, 5, 6 10 y 13 no deben definir las secuencias de acuerdo a porcentajes de identidad, pues no permiten delimitar con claridad la materia que se desea proteger;
- La Reivindicación 2 solo menciona la CDR3, cuando se deben mencionar mínimo tres CDRs o de la cadena variable individual, así mismo, la expresión “a partir de cualquiera o más” no es clara, lo cual debe aclararse;
- La Reivindicación 5 debe caracterizar química, estructural y funcionalmente al enlazador;
- No es claro el objeto que reclama la Reivindicación 6, puesto que no determina si las secuencias corresponden a cadenas variables, constantes o a ensamblajes de varios monómeros;
- Las Reivindicaciones 7, 8 14, 15, 16 y 31 así como sus reivindicaciones dependientes reclaman un resultado a alcanzar;
- La expresión “uno o más” en la Reivindicación 9 no es limitativa, por lo tanto le resta claridad a dicha reivindicación;
- La Reivindicación 11 reclama un producto a partir de su proceso de obtención, lo cual no es permitido;
- La Reivindicación 13 no es clara porque no define las características de la secuencia indicando las sustituciones realizadas para poder afirmar que en efecto son secuencias diseñadas;
- La Reivindicación 19 debe especificar el ingrediente activo, los excipientes y las proporciones de los mismos dentro de la composición reclamada;
- La Reivindicación 30 no menciona o reclama características adicionales de la invención.

Así mismo, la Examinadora afirma que el Capítulo Descriptivo no brinda sustento para todas las reivindicaciones, mencionando que la Reivindicación 1 que se refiere a monómeros, cuando en el Capítulo Descriptivo sólo hay evidencia de trímeros, tetrámeros y pentámeros, lo cual debe ser aclarado.

b- i) En respuesta a las anteriores objeciones, me permito llamar la atención de la Examinadora en la medida que las Reivindicaciones 1 a 10 y 12 a 30 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que considero superadas las objeciones presentadas en relación con dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, en cuanto a la claridad de las reivindicaciones, considero superadas las objeciones de la Examinadora en la medida que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular la nueva Reivindicación 1 reclama exclusivamente un polipéptido capaz de unirse al receptor DR5 definiendo sus características estructurales de manera concisa, así, la actual Reivindicación 1 reclama:

“Un polipéptido aislado que comprende al menos un monómero de un único dominio variable que comprende la secuencia de la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de la SEQ ID NO: 66; la secuencia de la región determinante de complementariedad 2 (CDR2) de la SEQ ID NO: 53, y la secuencia de la región determinante de complementariedad 1 (CDR1) de la SEQ ID NO: 43, donde el polipéptido aislado se enlaza específicamente al DR5 humano.”

Donde se puede apreciar que se reclaman las secuencias específicas que hacen que el polipéptido de la presente solicitud sea efectivo para unirse al receptor DR5 que se encuentran debidamente soportadas y sustentadas en el Capítulo Descriptivo.

No obstante, me permito indicar respetuosamente, que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. De esta manera, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En el presente caso, la invención aquí reclamada protege un polipéptido cuya estructura, está plenamente divulgada y sustentada en el Capítulo Descriptivo y que además se encuentra completa e inequívocamente caracterizada por su estructura particular y definida.

De esta manera y al respecto de la actual Reivindicación 8, debo señalar que el polipéptido de la presente solicitud está comprendido dentro del concepto inventivo desarrollado junto con su técnica de obtención (optimización de afinidad) que permite la realización de la presente solicitud en la medida que es gracias a esa técnica que se puede llegar al polipéptido que se reclama, así la reivindicación en cuestión es completamente susceptible de ser aprobada debido a que el polipéptido ha sido debidamente caracterizado, de acuerdo con la Guía de Patentes de la SIC que establece que “Las reivindicaciones de productos definidas en términos de un proceso de fabricación

*son admisibles, solamente si los productos como tales cumplen los requisitos de patentabilidad*¹ con lo cual la objeción formulada por la Examinadora queda superada.

iii) Finalmente, en cuanto a las definiciones de porcentajes del activo, excipientes y los excipientes (como se reclaman en las actuales Reivindicaciones 7 y 13), no puede olvidarse que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, un Capítulo Reivindicatorio puede ser tan amplio como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y todas sus posibles modalidades, más no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. 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, tales como los porcentajes de los excipientes o del polipéptido en la composición, 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, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección del concepto inventivo desarrollado.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que al verificar las secuencias reclamadas como SEQ ID NOs. 63-68 no se encontró homología que permita agruparlas a todas por su similitud (solo las secuencias 64 y 65 tienen cierta homología (94.1% de identidad)), mientras que al comparar las SEQ ID NOs. 63-68 con tres secuencias VHH seleccionadas al azar, sólo se obtuvieron resultados de similitud para dos CDRs:

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.5.10, página 81. 2014.

	SEQ ID No. 2	SEQ ID No. 9	SEQ ID No. 30
SEQ ID No. 63	100% de cobertura de CDR en secuencia VHH	100% de cobertura de CDR en secuencia VHH	No homología
SEQ ID No. 64	No homología	No homología	No homología
SEQ ID No. 65	No homología	No homología	No homología
SEQ ID No. 66	No homología	No homología	100% de cobertura de CDR en secuencia VHH
SEQ ID No. 67	No homología	No homología	No homología
SEQ ID No. 68	No homología	No homología	No homología

Así las cosas, la Examinadora sostiene que no hay unidad de invención entre las CDRs reclamadas en la Reivindicación 2 y las secuencias VHH de la Reivindicación 13.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que de acuerdo con las drásticas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, la presente solicitud ahora reclama polipéptidos con estructuras y secuencias completamente definidas, como se aclaró en el punto 3.b.ii. del presente memorial. En particular se reclaman polipéptidos que comprenden la SEQ ID No.: 66, por lo que respetuosamente considero que la presente invención cumple con el requisito de unidad de invención.

5. a- La Examinadora afirma que la patente WO2009/030385 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud, presentando el siguiente cuadro comparativo:

Características esenciales	D1
Un polipéptido aislado	Una secuencia de aminoácidos aislada (Pág. 22 - 23)
El cual comprende cuando menos un monómero de un solo dominio variable de un agente NB que se enlaza específicamente a DR5.	Que comprende al menos un dominio variable que se une específicamente a DR5 (Pág. 22 - 23, 66)

En consecuencia, la Examinadora señala que D1 da a conocer las características esenciales de la presente invención debido a que revela un anticuerpo que comprende al menos un monómero de dominio variable que se une a DR5 que puede consistir esencialmente de una secuencia de dominio variable de cadena ligera o de cadena pesada o un anticuerpo de dominio único, un anticuerpo de camélido o una secuencia VHH, junto con compuestos que comprenden dichos péptidos.

b- En respuesta a esta objeción, me permito aclarar que las características esenciales de la materia reclamada en la presente solicitud no son las que se mencionan en el anterior cuadro, de hecho en el cuadro propuesto por la Examinadora no se mencionan elementos que permitan distinguir a la invención o identificarla cuando menos, la presente solicitud se caracteriza por ser un polipéptido aislado que comprende al menos un monómero de un único dominio variable que

comprende la secuencia de la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de la SEQ ID NO: 66; la secuencia de la región determinante de complementariedad 2 (CDR2) de la SEQ ID NO: 53, y la secuencia de la región determinante de complementariedad 1 (CDR1) de la SEQ ID NO: 43, donde el polipéptido aislado se enlaza específicamente al DR5 humano.

Así las cosas, es evidente que D1 no menciona ni divulga las secuencias que se reclaman en la presente solicitud, por lo cual no se puede determinar una afectación válida de la novedad de la presente invención toda vez que para fundamentarla, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención. Asimismo, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa y detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención. En concordancia, las características estructurales de la presente invención no se encuentran divulgadas ni anticipadas en D1 por lo que la materia reclamada es novedosa.

6. a- La Examinadora argumenta que D1 junto con la patente US7279160 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El siguiente cuadro comparativo muestra a las características esenciales de la Reivindicación 3 de la presente invención frente a las del arte previo citado:

Características esenciales	D1	D2
Un polipéptido aislado	Una secuencia de aminoácidos aislada (Pág. 22 - 23)	Un anticuerpo humanizado (resumen)
El cual comprende cuando menos un monómero de un solo dominio variable de un agente NB que se enlaza específicamente a DR5.	Que comprende al menos un dominio variable que se une específicamente a DR5 (Pág. 22 - 23, 66)	Que se enlaza específicamente a DR5 (resumen)
En donde el único dominio variable mencionado se selecciona a partir de grupo que consiste en los dominios variables individuales 1 - 5, 26, 30 y 87.	No menciona	Con dominio variable de cadena pesada de SEQ ID 56 (listado de secuencias; ejemplo 26)

De acuerdo con lo anterior, la Examinadora sostiene que D1 conforma el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, debido a que enseña un anticuerpo que comprende al menos un monómero de dominio variable que se une a DR5.

La Examinadora además concluye que la presente invención se diferencia de D1 en la estructura del dominio único variable, con lo cual se puede afirmar que dicha diferencia permite obtener anticuerpos que se unen específicamente a DR5 con alta afinidad.

La Examinadora finalmente establece que el problema técnico que resuelve la solicitud es “cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 para conseguir un anticuerpo de alta afinidad a DR5 alternativo” Para la Examinadora, la persona medianamente versada en la materia habría utilizado secuencias similares a la de los anticuerpos específicos a DR5 que divulgan la secuencia de cadena variable ligera SEQ ID No 56 con un porcentaje de identidad del 73% con una cobertura del 100%, para obtener anticuerpos como los que se reclaman en la Reivindicación 3, lo cual lleva a la Examinadora a afirmar que la presente solicitud no tiene nivel inventivo.

b- i) Para empezar, teniendo en cuenta el arte previo citado por la Examinadora, a continuación me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC,² en donde se señala que “durante el examen 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. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”³ (énfasis fuera del texto).

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

Para el presente caso, me permito llamar la atención sobre la Guía de la SIC que determina claramente que “El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito (y) En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención”⁴ (énfasis fuera del texto). Es decir, el arte previo más cercano a la invención sólo puede ser un documento del estado de la técnica, mientras que el segundo documento debe ser el 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

² Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad Superintendencia de Industria y Comercio, 2014., sección 2.13.5, páginas 131-134.

³ Ibid., sección 2.13.5.1

⁴ Ibid., página 132.

para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”⁵ (énfasis fuera del texto).

Ahora, en este orden de ideas, D2 y no D1 debe ser considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, debido a que la divulgación de dicha anterioridad está relacionada con la materia reclamada en la presente solicitud dado que D2 da a conocer anticuerpos que se unen al receptor DR5, mientras que D1 se relaciona con nanocuerpos que se relacionan con múltiples blancos terapéuticos (particularmente al receptor PD-L1), los cuales tienen un objetivo terapéutico diferente al del polipéptido que se reclama en la presente invención.

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

Al comparar la materia reclamada en la presente solicitud y la materia divulgada en D2, es evidente que la presente solicitud se diferencia de la materia dada a conocer en D2 en su estructura, en particular:

- La presente invención se refiere a un polipéptido conformado por un monómero funcional que se une al receptor DR5, mientras que D2 se refiere a un anticuerpo que se une al mismo blanco, en este sentido las moléculas de anticuerpos dadas a conocer en D2 son considerablemente más grandes debido a que contienen todos los elementos de un anticuerpo (cadenas ligera y pesada, 6 regiones determinantes de complementariedad regiones variables etc.) mientras que la presente solicitud reclama un polipéptido cuya funcionalidad recae en las tres regiones de complementariedad SEQ ID NO: 66; SEQ ID NO: 53 y SEQ ID NO: 43.
- La estructura de los anticuerpos de D2 es diferente a la del polipéptido que se reclama en la presente invención debido a que no hay secuencias divulgadas en D2 que den a conocer o evidencien las secuencias que conforman al polipéptido reclamado.

Así las cosas, se puede determinar que la materia reclamada en la presente solicitud es considerablemente diferente de la divulgación de D2.

⁵ *Ibíd.*, páginas 133-134.

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

A partir de las diferencias existentes en el polipéptido de la presente solicitud frente a la divulgación de D2, es posible obtener moléculas que se unen al receptor DR5 para inducir la muerte de las células cancerígenas de diferentes líneas celulares como se muestra en las páginas 302 a 309 del Capítulo Descriptivo:

Particularmente, me permito mostrar las Tablas 13 y 14 (páginas 303-306) que dan a conocer la actividad in vitro (IC₅₀ (M)) de los constructos trivalentes y tetravalentes conformados por el polipéptido reclamado respectivamente:

Tabla 13
Potencia in vitro (IC₅₀ (M)) de las construcciones de NB anti-DR5 trivalentes

	4E6 tri	11D1 tri	10F1 tri	7A12 tri	11H6 tri
Jurkat	20	20	20	20	20
Molt4	20	20	20	20	20
A549	20	20	20	20	20
H226	2.0x10 ⁻¹¹	3.0x10 ⁻¹¹	2.0x10 ⁻¹¹	3.0x10 ⁻¹¹	20
H2052	6.0x10 ⁻¹²	1.5x10 ⁻¹¹	1.3x10 ⁻¹¹	6.4x10 ⁻¹¹	3.6x10 ⁻¹⁰
H2122	2.0x10 ⁻¹²	4.0x10 ⁻¹²	3.0x10 ⁻¹²	8.0x10 ⁻¹²	1.2x10 ⁻¹¹
M30	20	20	20	20	20
Panc-1	20	20	20	20	20
MiaPaCa-2	2.3x10 ⁻¹¹	20	20	20	20
ARPE-19	20	20	20	20	20
IMR-90	20	20	20	20	20
Huvec	20	20	20	20	20

20: IC₅₀ 20 nM

Tabla 14
Potencia in vitro (IC₅₀ (M)) de las construcciones de NB anti-DR5 tetravalentes

	4E6 tetra	11D1 tetra	10F1 tetra	7A12 tetra	11H6 tetra
Colo205	8.0x10 ⁻¹³	8.1x10 ⁻¹²	2.0x10 ⁻¹²	6.6x10 ⁻¹²	3.7x10 ⁻¹²
Jurkat	6.0x10 ⁻¹³	3.5x10 ⁻¹¹	3.0x10 ⁻¹²	3.7x10 ⁻¹¹	9.1x10 ⁻¹²
Molt4	<1.0x10 ⁻¹³	1.5x10 ⁻¹¹	2.0x10 ⁻¹²	20	8.0x10 ⁻¹³

	4E6 tetra	11D1 tetra	10F1 tetra	7A12 tetra	11H6 tetra
A549	3.3x10 ⁻¹⁰	20	20	20	20
H2122	8.0x10 ⁻¹³	8.0x10 ⁻¹²	1.0x10 ⁻¹²	3.6x10 ⁻¹²	2.8x10 ⁻¹²
H226	1.0x10 ⁻¹¹	8.9x10 ⁻¹¹	2.4x10 ⁻¹¹	20	1.1x10 ⁻¹⁰
H2052	8.0x10 ⁻¹³	2.5x10 ⁻¹¹	4.0x10 ⁻¹²	3.3x10 ⁻¹¹	1.5x10 ⁻¹¹
M30	20	20	20	20	20
Panc-1	3.0x10 ⁻¹²	20	9.0x10 ⁻¹²	20	2.2x10 ⁻¹⁰
MiaPaCa-2	1.8x10 ⁻¹²	1.9x10 ⁻¹¹	2.8x10 ⁻¹¹	4.1x10 ⁻¹¹	1.1x10 ⁻¹¹
BxPC-3	1.9x10 ⁻¹²	4.1x10 ⁻¹¹	3.0x10 ⁻¹²	2.3x10 ⁻¹¹	2.7x10 ⁻¹¹
Malme-3	20	20	20	20	20
WI-38	20	20	20	20	20
ARPE-19	20	20	20	20	20
184A1	20	20	20	20	20
Huvec	20	20	20	20	20
HAAE-1	20	20	20	20	20

20: IC₅₀ 20 nM

Así, se puede determinar que el polipéptido de la presente invención cuando se encuentra en arreglos trivalentes y tetravalentes puede inducir la apoptosis y muerte celular en células cancerígenas con una alta potencia y afinidad por el receptor DR5.

D. Deducir el problema técnico objetivo.

En este punto, me permito señalar que el problema técnico objetivo que resuelve la presente solicitud es proporcionar polipéptidos capaces de unirse al receptor DR5 con una gran afinidad, contrario a lo que determina la Examinadora puesto que la presente invención no pretende modificar a las moléculas que se dan a conocer en D1 debido a que esta solicitud se refiere a otro blanco terapéutico.

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) De acuerdo con las anteriores consideraciones, es evidente que una persona medianamente versada en la materia no llegaría al polipéptido de la presente solitud de manera

obvia puesto que al partir de D2 (e incluso desde D1) no sabría cómo modificar los anticuerpos allí divulgados para obtener una unidad funcional que se una al receptor DR5 con una gran afinidad y mucho menos con una simplicidad estructural como la que caracteriza al objeto reclamado en la presente invención.

De hecho, partiendo de D2 un experto en la materia se vería motivado a desarrollar anticuerpos (moléculas complejas) que se uniesen al receptor blanco sin considerar la posibilidad de fragmentar o desarrollar una molécula que contenga tan solo tres CDRs puesto que a partir de las enseñanzas de D2, dicha persona se vería necesariamente motivada a obtener moléculas antigénicas completas considerando que los resultados mostrados en D2 obedecen a la utilización de anticuerpos y no de moléculas menos complejas.

Adicionalmente, la estructura del polipéptido que se reclama resulta inesperada frente al arte previo citado por la Examinadora toda vez que después de analizar dichas anterioridades no se encontraron indicios o muestras evidentes que contengan las secuencias de las CDRs que caracterizan a la presente invención.

Por otro lado, la persona medianamente versada en la materia no utilizaría a D1 para obtener a la presente invención debido a que los anticuerpos que allí se dan a conocer se dirigen a otro blanco terapéutico (PD-L1) lo cual hace que dicho documento guíe a una persona que lo considere a desarrollar anticuerpos que se unan a un blanco terapéutico que preferiblemente se una a un blanco diferente al receptor DR5, haciendo que la presente solicitud resulte completamente impredecible frente a D1.

ii) 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 señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) 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 documentos⁶. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene 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**⁷. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la*

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁷ Ibid. Sección 10.8.1.

solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema⁸ (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que el polipéptido reclamado en la presente solicitud no pudo haber sido predicho con éxito a partir del arte previo que menciona la Examinadora.

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 existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar" en la evaluación de patentes, haría que 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"⁹ (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, según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, 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 obtener dicho arreglo molecular, este presentase las propiedades mejoradas que en efecto reviste.

7. Finalmente, y con un propósito meramente informativo, me permito anotar que para la contraparte estadounidense de la presente solicitud se ha notificado la intención de concesión por parte de la oficina estadounidense de patentes toda vez que la materia reclamada en dicha solicitud (igual a la contenida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto) cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en dicho país.

Si bien es cierto que 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, considero que dicha

⁸ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

concesión sugiere el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para la concesión de tal patente resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

8. 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

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado;

Recibo de pago por 5 reivindicaciones adicionales.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un polipéptido aislado que comprende al menos un monómero de un único dominio variable que comprende la secuencia de la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de la SEQ ID NO: 66; la secuencia de la región determinante de complementariedad 2 (CDR2) de la SEQ ID NO: 53, y la secuencia de la región determinante de complementariedad 1 (CDR1) de la SEQ ID NO: 43, donde el polipéptido aislado se enlaza específicamente al DR5 humano.
2. El polipéptido de la Reivindicación 1, en donde el único dominio variable comprende:
 - a) la secuencia de la SEQ ID NO: 30; o
 - b) la secuencia de la SEQ ID NO: 30, donde uno o más posiciones de amino ácidos 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122 han sido sustituidas, modificadas o eliminadas y/o donde uno o más amino ácidos han sido insertados entre cualquiera de los amino ácidos 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122.
3. Un polipéptido aislado, que comprende cuando menos tres, cuando menos cuatro, o cuando menos cinco subunidades monoméricas de un solo dominio variable que se enlaza específicamente al DR5 humano, en donde estas subunidades se enlazan mediante un enlazador, y en donde el dominio variable comprende la secuencia de la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de la SEQ ID NO: 66, la secuencia de la región determinante de complementariedad 2 (CDR2) de la SEQ ID NO: 53, y la secuencia de la región determinante de complementariedad 1 (CDR1) de la SEQ ID NO: 43.
4. El polipéptido de la Reivindicación 1, en donde el único dominio variable mencionado comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 30
5. El polipéptido de la Reivindicación 3, en donde el único dominio variable comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 donde una o más posiciones de amino ácidos 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122 han sido sustituidos, modificados o eliminados, y/o donde uno o más aminoácidos han sido insertados entre cualquiera de los aminoácidos 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122.
6. Un polipéptido aislado, que comprende una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 5, 20, 21, 22, 30, 31, 32, 33, o 87.

17
16

7. Una composición que comprende un polipéptido aislado, el cual comprende cuando menos un monómero de un solo dominio variable que se enlaza específicamente al DR5 humano, en donde el dominio variable comprende una región determinante de complementariedad (CDR) que tiene las secuencias de la SEQ ID NO: 43 (CDR1); SEQ ID NO: 53 (CDR2); y SEQ ID NO: 66 (CDR3), que comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente y/o adyuvante.

8. El polipéptido aislado de acuerdo a la Reivindicación 1, que es una inmunoglobulina humanizada, una inmunoglobulina camelizada o una inmunoglobulina que se puede obtener mediante la técnica de optimización de afinidad, o un fragmento de la misma.

9. El polipéptido aislado que tiene:

- a) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30; o
- b) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30, en la cual uno o más posiciones de aminoácidos 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 112, 113 y 117 de la SEQ ID NO: 30 están humano-diseñadas (humaneered), sustituidas, modificadas o eliminadas y/o donde uno o más aminoácidos han sido insertados entre los aminoácidos en 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122, donde el polipéptido aislado se enlaza específicamente al DR5 humano.

10. Un polipéptido aislado que comprende una o más copias de:

- a) la secuencia de la SEQ ID NO: 30; y/o
- b) la secuencia de la SEQ ID NO: 30 donde una o más posiciones de aminoácidos 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122, han sido sustituidas, modificadas o eliminadas, y/o donde uno o más aminoácidos han sido insertados entre cualquier aminoácido 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122, y donde el polipéptido aislado es capaz de mejorar la apoptosis celular y donde el polipéptido se enlaza específicamente al DR5 humano.

11. El polipéptido de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde el polipéptido comprende cuando menos tres, cuatro, cinco o más copias de la secuencia de la SEQ ID NO: 30 donde una o más posiciones de los aminoácidos 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122 han sido sustituidas, modificadas o eliminadas, y/o donde uno o más aminoácidos han sido insertados entre cualquier aminoácido 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122, y donde las copias constituyen polipéptidos de unión monovalente de enlace que se dirigen todos contra la misma región de enlace del DR5 humano.

12. Un polipéptido aislado que comprende cuando menos tres, cuatro, cinco o más copias de la secuencia de la SEQ ID NO: 30 donde una o más posiciones de los aminoácidos 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122 han sido sustituidas, modificadas o eliminadas, y/o donde uno o más aminoácidos han sido insertados entre cualquier aminoácido 1-30, 36-49, 66-97 y/o 112-122, en donde el polipéptido aislado es capaz de mejorar la apoptosis celular y donde las copias constituyen polipéptidos de unión monovalente de enlace que se dirigen todos contra la misma región de enlace del DR5 humano, y donde dicho polipéptido aislado se enlaza específicamente al DR5 humano.

13. Una composición que comprende el polipéptido de la Reivindicación 10, y además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente y/o adyuvante.

14. Un polipéptido que comprende la secuencia CDR1 de la SEQ ID NO: 43, la secuencia CDR2 de la SEQ ID NO: 53, y la secuencia CDR3 de la SEQ ID NO: 66, donde el polipéptido es capaz de contactar, dentro de 5 Angstroms, los aminoácidos H86, S88, E89, D90, D93, I95, K98, Q101, D102, L111, F112, R115, y R118 de un polipéptido DR5 de la SEQ ID NO: 89.

15. El polipéptido de la Reivindicación 3 en donde el único dominio variable comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 116850

Bogotá D.C., Noviembre 04 de 2014 - 11:09:48

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	107800	09/10/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	112033	22/10/2014		31.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	155.000.00
			\$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135218- -00004-0000

Fecha: 2014-11-04 11:17:00
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 EASENACIONALI
Folios: 18

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 4 de 2014 - 11:09:49