

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162307- -00011-0000

Fecha: 2014-09-17 17:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

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
Ivonne M. Sierra
Gina A. Arias

Medellín

María C. Múner:
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla

Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 12-162.307

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "PROCESO IN VITRO PARA LA DETERMINACIÓN RÁPIDA EN UN PACIENTE DEL ESTADO DE INFECCIÓN CON *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*"

Solicitante: RED FLAG DIAGNOSTICS GMBH.

Nuestra Ref.: P2012/000115

RESPUESTA AL OFICIO No. 5432 NOTIFICADO POR LA FIJACIÓN EN LISTA No. 019
DE FECHA 13 DE MAYO 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 presentado originalmente junto con esta solicitud.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 7 y 11 a 16;
- en la Reivindicación 1 se reemplaza la expresión "*mezclado exhaustivo*" por la expresión "*mezclado durante 10 segundos e incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos*", lo cual encuentra soporte en la página 19 del Capítulo Descriptivo;

- la expresión “*al menos*” se elimina completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, se reenumeran de acuerdo con los cambios realizados.

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- El Examinador sostiene que el objeto de la Reivindicación 5 no se considera una invención, debido a que el proceso de respuesta por la inmunización es un paso esencialmente de carácter biológico.

Adicionalmente, el Examinador afirma que el objeto de las Reivindicaciones 11-16 no es patentable debido a que hacen referencia a un método de tratamiento.

b- En primer lugar, me permito indicarle al Examinador que el paso mencionado en la Reivindicación 5 es parte de un proceso *in vitro*, en donde se realiza un control de vacunación por adición del antígeno de vacunación de una cuarta muestra dentro del proceso total reclamado en la presente solicitud.

Adicionalmente, las Reivindicaciones 11-16 han sido eliminadas, por lo que considero que se superaron las objeciones elevadas por el Examinador.

3. a- El Examinador sostiene que la Reivindicación 1 no es clara dado que el término “*al menos*” es impreciso, mientras que la expresión “*mezclado exhaustivo*” es relativa, lo cual debe ser corregido.

b- Considero superada la anterior objeción del Examinador, puesto que la expresión “*mezclado exhaustivo*” en la Reivindicación 1 ha sido reemplazada por la expresión “*mezclado durante 10 segundos e incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos*”, y adicionalmente, la expresión “*al menos*” ha sido eliminada completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que es posible determinar con claridad el alcance de las reivindicaciones,

4. a- El Examinador señala que el artículo “Cytometric detection of antigen-specific IFN-γ/IL-2 secreting cells in the diagnosis of tuberculosis”¹ (D1) afecta la novedad de la presente solicitud ya que da a conocer un estudio para caracterizar la respuesta inmune a *Mycobacterium tuberculosis* que permita establecer herramientas para un diagnóstico más preciso de los diferentes estadios de la tuberculosis.

Adicionalmente, el Examinador presenta la siguiente tabla comparativa entre las características esenciales de la presente solicitud frente a las de documento citado:

Características esenciales	D1
Un proceso in vitro para la determinación del estado de infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Un proceso in vitro para la determinación del estado de infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Estimular una célula T específica del antígeno en una primera muestra de sangre completa con derivado de proteínas purificado	Estimulación de una célula T específica con un derivado de PPD, BCG, ESAT-6
Procesar el PPD por células presentador de antígenos durante 1.5h a 2.5 h a 37°C	Procesar el PPD junto a los PBMC DE 18 a 72 horas
Agregar inhibidor de la secreción Incubar por un periodo de al menos 2.5 horas a una temperatura 35°C a 30°C	Incubar las PBMC con brefeldina A
Determinar el perfil de citoquinas a partir de la producción de INF-γ intracelular y la producción de IL-2 intracelular de la célula T específica del antígeno	Determinar por citometría de flujo el nivel de citoquinas

Basándose en el cuadro anteriormente presentado, el Examinador afirma que las características esenciales de la Reivindicación 1 han sido divulgadas anteriormente por D1, que revela métodos de detección del estadio de una infección por *M. tuberculosis* mediante la estimulación de una célula T específica, la inhibición de la secreción y una determinación del nivel de interleucinas por citometría de flujo, por lo cual la materia reclamada en la presente solicitud carece de novedad.

b- En respuesta a las objeciones elevadas por el Examinador, me permito señalar respetuosamente lo siguiente:

i) Si bien D1 podría constituirse como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, este documento del arte previo NO da a conocer todas y cada una de las características técnicas esenciales de la presente invención, esto debido a que un documento del arte previo anticiparía a la invención reclamada si todas las características técnicas esenciales de la invención se pueden identificar en el documento citado. Este no es el caso con D1.

¹ BMC Infectious Diseases 2009, 9:99 doi:10.1186/1471-2334-9-99

D1 no da a conocer una característica inventiva muy importante de la presente invención y es que se utiliza "*sangre completa*". Esta función aparece dos veces en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Adicionalmente, la función "*en la presencia de anticuerpos contra CD28 o CD28 y CD49d*" que es una característica esencial, no puede ser identificada en D1, debido a que este documento no dice nada respecto a esta característica particular y tampoco hay divulgación inherente o intrínseca que se relacione con esta característica particular que pueda ser detectada por una persona medianamente versada en la materia a partir de D1.

Esto significa que la Reivindicación 1 de la presente invención y la materia divulgada en D1 difieren en dos características: (i) sangre completa, (ii) CD28 (Mi) de CD 28 y CD49d.

De otra parte, la función de "*realizar un mezclado intenso*" no es siquiera mencionada en D1 (cuya claridad fue argumentada el punto 2.b).

Adicionalmente, D1 no describe la línea de tiempo de 1,5 h a 2,5 h que se reclama en el segundo paso de la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Asimismo, en el último paso de la presente Reivindicación 1 se encuentra otra característica esencial de la presente invención: "*acompañado por una disminución de células T IFN- γ /IL-2 positivas dobles*" que se utiliza en el método reclamado por la presente solicitud como una característica discriminante para resolver el problema técnico planteado. D1, sin embargo, no utiliza esta particularidad para evaluar el estado de un paciente, es decir, para indicar si el paciente sufre de una tuberculosis activa.

De esta manera, D1 difiere radicalmente de las enseñanzas de la presente invención. Por lo tanto, D1 no puede de ninguna manera ser considerada como arte previo que anticipa la materia objeto de la presente invención.

Como se indica en el resumen de D1, Sargentini et al. midieron las respuestas de las células T a Bacillus Calmette-Guérin (BCG), derivado proteico purificado (PPD), proteína target-6 antigénico secretorio temprano (ESAT-6) y filtrado de cultivo de proteínas de 10 kDa (CFP-10) en términos de interferón (IFN)- γ y liberación de interleucina (IL)-2, utilizando una técnica de detección de citoquinas de citometría de flujo de células secretoras. El estudio se llevó a cabo en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) obtenidas de pacientes con tuberculosis activa, las personas infectadas de forma latente de TB, y donantes sanos.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En la sección de resultados de D1 se informa que el PBMC de pacientes e individuos de control fueron estimulados con enterotoxina estafilocócica A (SEA), PPD, ESAT-6 / CFP-10 y BCG o no-estimulado durante 18 o 72 horas y luego se realizó el análisis de células secretoras de citoquina. Los autores analizaron la frecuencia de las células secretoras de citoquinas totales (IFN- γ , IL-2 e IFN- γ /IL-2) calculadas sobre células T totales CD16-.

Después de 18 horas de cultivo, se detectó una diferencia estadísticamente no-significativa en el número de células T secretoras de citoquinas entre los grupos en cultivos estimulados con antígenos de *M. tuberculosis* o BCG, pero no en los estimulados con SEA o sin estímulo. La frecuencia de las células T secretoras de citoquinas aumentó cuando el análisis se realizó después de 72 horas de cultivo. El análisis estadístico de los resultados indicó que el método utilizado permite la discriminación de la tuberculosis activa y de la infección tuberculosa latente de individuos control, pero no entre los pacientes con tuberculosis activa y los sujetos con infección de tuberculosis latente sobre la estimulación específica con *M. tuberculosis*.

La detección concomitante de IL-2 e IFN- γ en células T-específicas de *M. tuberculosis* permitió la identificación de tres poblaciones diferentes: células secretoras de IFN- γ o de IL-2, y células secretoras de ambas citoquinas (células dobles positivo IFN- γ /IL-2). Con el fin de evaluar el valor diagnóstico de la enumeración de células secretoras de IL-2, en D1 analizaron la distribución de las células T después de 72 horas de cultivo, que secretan activamente IL-2 con independencia de su secreción de IFN- γ , entre los grupos. Aquí, encontraron que el porcentaje de células T secretoras de IL-2 en individuos con tuberculosis latente fue estadísticamente mayor que en pacientes con enfermedad activa cuando se utilizaron PPD o BCG como estímulos.

ii) El Examinador considera que D1 destruye la novedad de la invención, sin embargo, difiere respetuosamente de lo anterior puesto que la presente invención determina el estado de la infección en términos de una infección por *Mycobacterium tuberculosis* activa o latente de la sangre completa en lugar de PBMC aisladas. Asimismo, se obtienen resultados significativos pueden ser obtenidos dentro de las 6 horas siguiente en lugar de 72 horas.

Es importante resaltar que la presencia de una infección de tuberculosis activa se indica mediante un cambio del perfil de citoquinas hacia células positivas individuales de IFN- γ acompañado por una disminución de células T doble positivas IFN- γ /IL-2, que no han sido analizadas por separado en D1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Finalmente, vale la pena resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³ En consecuencia con lo anterior, D1 D1 no anticipa la materia reivindicada en la presente invención, con lo cual se cumple con el requisito de novedad establecido por la Decisión 486.

En conclusión, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es clara y puede ser diferenciada del arte previo citado, mientras que las ventajas resaltadas resultan ser sorprendentes para una persona versada en la materia y, por ello, la materia reivindicada entraña no solo materia novedosa sino también inventiva respecto a lo divulgado por el arte previo citado.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador 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.

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un proceso *in-vitro* para la determinación rápida del estado de infección de una infección por *Mycobacterium tuberculosis* a partir de sangre completa en términos de una tuberculosis activa o latente, que comprende los pasos de:

- estimular una célula T específica del antígeno presente en una primera muestra de sangre completa con derivado de proteínas purificado (PPD) en la presencia de anticuerpos contra CD28 o CD28 y CD49d;
- procesar el PPD por células presentadoras de antígenos (APC) por incubación durante 1,5 h a 2,5 h, en especial durante 2 h, a 35°C - 39°C, en especial a 37 C, opcionalmente con adición de CO₂;
- luego agregar un inhibidor de la secreción;
- realizar un mezclado durante 10 segundos e incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos; e
- incubar adicionalmente por un período de 2,5 h a una temperatura de entre 35 C y 39 C, y
- determinar el perfil de citoquinas a partir de la producción de INF-γ intracelular y la producción de IL-2 intracelular de la célula T específica del antígeno; en donde
- la presencia de una tuberculosis activa está indicada por un cambio en el perfil de citoquinas para células IFN-γ simples positivas acompañado por una disminución de células T IFN-γ/IL-2 positivas dobles.

2. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde se efectúa otra estimulación con SEB, ESAT-6 y CFP-10 y/o antígeno de vacunación además de dicha estimulación con PPD.

3. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde se obtiene un control negativo por adición de una solución amortiguadora fisiológica tal como PBS 0,9% de NaCl o 5% de glucosa a una célula T específica del antígeno presente en la sangre completa de una segunda muestra, que es auténtica con respecto a dicha primera muestra.

4. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 3, en donde se obtiene un control positivo por adición de SEB a una célula T específica del antígeno presente en la sangre completa de una tercera muestra, que es auténtica con respecto a dicha primera

muestra.

5. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 4 en donde se condujo un control de vacunación por adición del antígeno de vacunación a una célula T específica del antígeno presente en la sangre completa de una cuarta muestra que es auténtica con respecto a dicha primera muestra.
6. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 5, en donde se conduce un control de vacunación de BCG por adición de ESAT-6 (blanco antigénico de secreción temprana) y de CFP-10 (proteínas de filtrado de cultivo) a una célula T específica del antígeno presente en la sangre completa de una cuarta muestra, que es auténtica con respecto a dicha primera muestra.
7. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho inhibidor de la secreción se selecciona del grupo que consiste de brefeldina A, monensina o semejantes.
8. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la determinación del perfil de citoquinas se efectúa por citometría de flujo.
9. El proceso de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 8, en donde la sangre completa de las muestras deriva de seres humanos o animales.
