

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-041045- -00007-0000

Fecha: 2015-04-08 16:54:50

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11

Evento: 378

Actuación: 523

Re: PI.-**ABBVIE, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para **"INMUNOGLOBULINAS DE DOMINIO VARIABLE DUAL"**.-
Clase **C07K 16/00**.-Expediente número **13-041.045**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista del 13 de enero de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **70**, en relación con el Título de la solicitud, las Excepciones a la patentabilidad, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Unidad de invención y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

Inicialmente, en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador señala que éste contiene materia no patentable al hacer mención del uso de las proteínas modificadas.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante eliminar la referencia a usos del título de la solicitud, por lo tanto este ahora se lee como sigue:

"INMUNOGLOBULINAS DE DOMINIO VARIABLE DUAL"

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, esto con el fin de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho. Así, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 15 reivindicaciones tal y como se expone a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1.** Está basada en la reivindicación 1 actualmente presentada, y especifica que los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para IL-1 β comprenden CDRs 1-3 de SEQ ID N°: 30 y CDRs 1-3 de SEQ ID N°: 31, eliminado así la referencia a las SEQ ID N°s: 32 a 39. Encuentra pleno soporte en los párrafos [013], [015], [018], [090], [020], [0109], [0137] y en la Tabla 2.
- **Nueva Reivindicación 2.** Esta reivindicación indica que los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para IL-1 β comprenden SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31. Encuentra pleno soporte en los párrafos [013], [015], [018], [090], [020], [0109], [0137] y en la Tabla 2.
- **Nueva Reivindicación 3.** Esta reivindicación indica que la proteína de unión comprende además un sitio de unión blanco funcional para IL-1 α . Encuentra pleno soporte en los párrafos [0248] y [0311].
- **Nueva Reivindicación 4.** Esta reivindicación indica que la proteína de unión comprende además un sitio de unión blanco funcional para IL-17. Encuentra pleno soporte en el párrafo [020].
- **Nueva Reivindicación 5.** Esta reivindicación indica que los dominios variables en el sitio de unión funcional para IL-1 β comprenden SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31, y un dominio variable en el sitio de unión funcional para IL-17 comprende CDRs 1-3 de SEQ ID N°: 43. Encuentra pleno soporte en el párrafo [020] y en la Tabla 2.
- **Nueva Reivindicación 6.** Esta reivindicación indica que los dominios variables en el sitio de unión funcional para IL-1 β comprenden SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31, y un dominio variable en el sitio de unión funcional para IL-17 comprende SEQ ID N°: 43. Encuentra pleno soporte en el párrafo [020] y en la Tabla 2.

- **Nuevas Reivindicaciones 7 y 8.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 4 y 6 actualmente presentadas y su dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración. Encuentran pleno soporte en los párrafos [013]-[016] y [018].
- **Nueva Reivindicación 9.** Corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada, sin embargo ahora se ha eliminado el término "DVD" y además se ha limitado a las SEQ ID N°s 50-53, 70-73, 90-93, 110-113, 130-133, 150-153, 170-173, 190-193, 210-213, 230-233, 250-253 y 270-273. Encuentra pleno soporte a lo largo de los Ejemplos 2.1-2.60 y en las Tablas 2 y 14-73.
- **Nuevas Reivindicaciones 10 a 15.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 9, 12 a 14, 16 y 17 actualmente presentadas y su dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración. La nueva reivindicación 13 ahora especifica que las células a las que se refiere son células modificadas y en las nuevas reivindicaciones 14 y 15 ahora se define el blanco como IL-1 β , IL-1 α o IL-17. Encuentran pleno soporte en los párrafos [013], [015], [096], [098], [099], [0254], [0281], [0402]-[0416] y [0429]-[0445].

Las reivindicaciones 1, 3, 5, 8, 10, 11 y 15 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

4.2. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

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

1. *"Las reivindicaciones 1-5, 8 y 9 carecen de claridad porque son encabezadas por proteínas de fusión, definidas a partir de una fórmula ABCD y 5 CDRs de los dominios variables. Se le sugiere a la solicitante en primer lugar encabezar las reivindicaciones como anticuerpos, omitir la definición por fórmula ABCD ya que no brinda certeza de su estructura e indicar las secuencias de los 6 CDRs. de los dominios variables"*

Frente a lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones 1, 3, 5 y 8 ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta con el presente memorial.

Ahora bien, frente a la sugerencia del señor Examinador respecto a encabezar las reivindicaciones como anticuerpos, amablemente me permito resaltar que las reivindicaciones 2, 4 y 9 (nuevas reivindicaciones 1, 7 y 10), se dirigen a proteínas de unión multivalentes, en particular a inmunoglobulinas de dominio variable dual DVD-Ig (siglas en inglés para Dual Variable Domain Immunoglobulin).

En este sentido, cabe señalar que la descripción de la presente solicitud indica claramente que: *"la proteína de unión multivalente (...) generalmente no es un anticuerpo de origen natural."* (Ver párrafo [0125] de la descripción). Por lo tanto, es claro que el término **"proteína de unión"**, el cual abarca pero no se limita a los anticuerpos, refleja con precisión el objeto reivindicado.

De otra parte, en relación con la fórmula ABCD y las CDRs, respetuosamente me permito indicar que el formato DVD-Ig reclamado por el Solicitante en realidad sí proporciona certeza de la estructura de las proteínas reclamadas.

Como bien se explica en el párrafo [007] de la descripción de la presente solicitud: *"Se han desarrollado una gran variedad de otros formatos de anticuerpo biespecífico recombinante"*, y estos formatos utilizan diferentes estructuras. Por ejemplo, los diabodies o diacuerpos son *"anticuerpos bivalentes y biespecíficos donde los dominios VH y VL se expresan en una sola cadena de polipéptido"* (ver descripción, párrafos [0124], [007]-[009] y [0125]-[0127]).

Por el contrario, la estructura DVD-Ig descrita en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, define primera y segunda cadenas de polipéptidos, comprendiendo cada una un primer dominio variable (VD1), un conector (X1)_n, un segundo dominio variable (VD2), un dominio constante y una región Fc (X2)_n, y además especifica que las seis CDRs de unión a IL-1 β tienen las SEQ ID Nos: 30 y 31.

Así, el capítulo reivindicatorio modificado define claramente una estructura específica DVD-Ig, que incluye un formato estructural particular de VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n, y las seis CDR de los dominios variables. Por lo tanto, es evidente que tal capítulo reivindicatorio modificado, el cual incluye las reivindicaciones objetadas 2, 4 y 9 (nuevas reivindicaciones 1, 7 y 10) es completamente claro al reclamar las proteínas de unión de la invención.

2. *"La reivindicación 7 carece de claridad al mencionar que la proteína de unión comprende DVD126, DVD1278... porque dicha referencia no permite tener certeza estructural de la proteína."*

Teniendo en cuenta la posición del señor Examinador, me permito resaltar que como bien se indicó en el numeral 4.1, se ha eliminado el término "DVD" de la reivindicación 7 (nueva reivindicación 9), y además ésta reivindicación se ha limitado a las SEQ ID N°s 50-53, 70-73, 90-93, 110-113, 130-133, 150-153, 170-173, 190-193, 210-213, 230-233, 250-253 y 270-273.

La reivindicación 7 (nueva reivindicación 9) identifica las regiones de unión completas en la primera y segunda cadenas de polipéptidos de cada proteína de unión DVD-Ig, así como las secuencias de conectores que intervienen. Cada una de las SEQ ID N° que se menciona en la nueva reivindicación 9, proporciona una secuencia VD1-X1-VD2, y cada par de SEQ ID N°s forma los sitios de unión en ambas posiciones VD1 y VD2 de una proteína de unión, así como el conector que interviene.

En consecuencia solicito respetuosamente sea retirada la objeción sobre la reivindicación 7 (nueva reivindicación 9) dado que tras las modificaciones realizadas es completamente clara.

3. *"La reivindicación 8 se refiere a KD que es un resultado a alcanzar y no definen a la proteína, (...)"*

4. *El conjugado de la reivindicación 10, carece de definición estructural (...)"*

5. *La composición farmacéutica de la reivindicación 11 debe estar definida únicamente a partir de sus ingredientes y proporciones de los mismos (...)"*

Frente a las anteriores objeciones, me permito manifestar que las reivindicaciones 8, 10 y 11 ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta con el presente memorial. Por lo tanto, las objeciones anteriores han sido superadas.

6. *"La reivindicación 12 menciona un ácido nucleico definido por codificar una proteína, lo cual no es admisible, se sugiere definirlo indicando la secuencia nucleótida que contiene e indicar el número de la misma, (...)"*

Considerando lo anterior, muy respetuosamente me permito manifestar que si bien las secuencias de ácido nucleico no se proporcionan en la reivindicación 12 (nueva reivindicación 11), este hecho no le resta claridad a la reivindicación.

La reivindicación 12 (nueva reivindicación 11) menciona claramente que el ácido nucleico al que hace referencia es aquel que codifica la secuencia de amino

ácidos de una proteína de unión de cualquiera de las nuevas reivindicaciones 1-10. En este sentido y dado que las secuencias de aminoácidos que conforman las proteínas de unión reclamadas en las nuevas reivindicaciones 1-10 se encuentran claramente establecidas, la persona versada en la materia podría, por lo tanto, determinar fácilmente las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes, ya que los tripletes de nucleótidos o codones que especifican cada aminoácido durante la síntesis de proteínas son de amplio conocimiento en la técnica.

En consecuencia, la reivindicación 12 (Nueva reivindicación 11) es completamente clara, por lo que solicito amablemente a ese Despacho sea retirada dicha objeción.

7. *"El vector de la reivindicación 13 debe ser definido, indicando tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene e indicar el número de la misma (SEQ ID NO)."*

Frente a la anterior objeción es de gran importancia resaltar que la reivindicación 13 (nueva reivindicación 12) está dirigida a un vector que *"comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 11"*. Como bien se discutió anteriormente, la nueva reivindicación 11 claramente define la secuencia recombinante de ácidos nucleicos, y en consecuencia, la nueva reivindicación dependiente 12 también incluye tal secuencia recombinante.

En ese sentido, la persona versada en la materia podría determinar fácilmente los vectores para expresar la secuencia recombinante de interés. Más aun teniendo en cuenta que tales vectores son ampliamente conocidos en la técnica y también se detallan a lo largo de la descripción de la presente solicitud de patente, particularmente en los párrafos [098], [099] y [0155]. De hecho, ese Despacho debe tener en cuenta que varios tipos de vectores también se incluyen en la reivindicación dependiente 13 (nueva reivindicación 12).

Dado lo anterior, es evidente que tal y como se encuentra redactada la reivindicación 13 (Nueva reivindicación 12) es suficientemente clara y puede ser reproducida por una persona versada en la materia.

8. *"La reivindicación 14 menciona la selección de una célula huésped a partir de múltiples opciones. Se sugiere definir específicamente la célula huésped que tiene sustento en la descripción."*

En relación con lo anterior, es de señalar que el soporte para la célula hospedera reclamada en la reivindicación 14 (nueva reivindicación 13) se puede encontrar a lo largo de la descripción presentada para la presente solicitud,

particularmente en el párrafo [099], en donde se identifica a todos y cada uno de los tipos de célula hospedera que se indican en la reivindicación 14 (nueva reivindicación 13); en los párrafos [0100], [0101], [0134], [0155], [0157] y [0158], los cuales describen las células hospederas "recombinantes" y las "modificaciones", así como todas y cada una de célula hospederas que se indican en la reivindicación 14 (nueva reivindicación 13); y en los párrafos [0180] y [0259]-[0261], en donde se detalla la producción de proteínas del tipo DVD, es decir, las de dominio variable dual.

Dado lo anterior, es evidente que la materia reclamada en la reivindicación 14 (nueva reivindicación 13) encuentra pleno sustento en la descripción.

9. *"La reivindicación 15 menciona un método pero no se define en términos de una secuencia lógica de etapas (...)"*

Frente a lo anterior, me permito manifestar que la reivindicación 15 ya no hace parte del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta con el presente memorial. Por lo tanto, la objeción anterior ha sido superada.

10. *"La reivindicación 16 se refiere a un método por un resultado que se pretende alcanzar y no se define en términos de una secuencia lógica de etapas en la que se identifique la secuencia aminoácida de la proteína que se pretende producir, se definan los marcadores detectables empleados"*

A este respecto, en primer lugar me permito destacar que la reivindicación 16 (nueva reivindicación 14) se refiere a un método para la detección de un blanco mediante inmunoensayo empleando las proteínas de unión reclamadas en la presente solicitud.

Para mayor claridad, la reivindicación 16 (nueva reivindicación 14) ha sido modificada con el fin de especificar que el blanco a detectar se selecciona de entre IL-1 β , IL-1 α , IL-17, y fragmentos de los mismos. Además, cabe reiterar que las secuencias de aminoácidos de las proteínas de unión reclamadas están claramente definidas en las nuevas reivindicaciones 1-10.

En consecuencia, es claro que la reclamación de la reivindicación 16 (nueva reivindicación 14) no se dirige a un método para producir una proteína de unión, como indica el señor Examinador. Por ende, cuando ésta reivindicación se lee a la luz de las enseñanzas de la descripción y del conocimiento general en el área técnica, la persona versada en la materia comprenderá fácilmente los pasos y los reactivos adicionales del inmunoensayo reclamado en la reivindicación 16 (nueva reivindicación 14).

Por ejemplo, los marcadores detectables y otros reactivos adecuados para su empleo en un inmunoensayo se describen a lo largo de la descripción, especialmente en el párrafo [0151], en donde se describe un *"anticuerpo marcado para la detección, usado como anticuerpo de detección"*; en el párrafo [0170], que describe determinaciones de corte para inmunoensayos; en el párrafo [0172], el cual indica los controles de inmunoensayo y las curvas de calibración; en el párrafo [0175], el cual describe los pares de unión para inmunoensayos; en el párrafo [0281], que describe el empleo de proteínas de unión DVD-Ig en inmunoensayos; y en los párrafos [0373]-[0410], en donde bajo la sección "método de ensayo" se describen los pasos del inmunoensayo en detalle.

En consecuencia, el método de detección reclamado en la reivindicación 16 (nueva reivindicación 14) de ninguna manera se encuentra caracterizado mediante un resultado a alcanzar, y es completamente claro, de forma que una persona normalmente versada en la materia puede llevarlo a cabo.

11. *"La reivindicación 17 carece de claridad al definir un kit a partir de las instrucciones de evaluación de una muestra y cualquier proteína. Se sugiere definirlo indicando los componentes que hacen parte del mismo."*

En vista de la anterior objeción, amablemente me permito señalar que para brindar mayor claridad a la reclamación, la reivindicación 17 (nueva reivindicación 15) ha sido modificada especificando ahora que el blanco a detectar se selecciona de entre IL-1 β , IL-1 α , IL-17, y fragmentos de los mismos.

Así, cuando ésta reivindicación se lee a la luz de las enseñanzas de la descripción y del conocimiento general en el área técnica, la persona versada en la materia comprenderá fácilmente que componentes adicionales del kit reclamado son adecuados para ser empleados junto con las proteínas de unión reclamadas en la presente invención.

Tales componentes adicionales se especifican a lo largo de la descripción, como por ejemplo en los párrafos [0168], [0375], [0410] y [0429] - [0445], en donde se describe un Conjunto de Componentes (o kit) y la adaptación del Conjunto de Componentes y Método. En consecuencia, solicito respetuosamente sea retirada la anterior objeción.

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

5. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que el objeto de la reivindicación 14 no es patentable en vista del Artículo 20, literal c) de la Decisión Andina 486 de 2000.

Sobre este particular me permito señalar que, como bien se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, la reivindicación 14 (nueva reivindicación 13) se ha modificado de manera que ahora especifica que cada una de las células es una célula modificada, y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio no está de ninguna manera dirigido a materia no patentable.

Adicionalmente, es importante que ese Despacho tenga en cuenta que las células hospederas que se pretenden reclamar comprenden un vector que contiene un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de una proteína de unión que se ha desarrollado en la presente invención, por lo tanto me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador considera que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de unidad de invención a la luz de los documentos D1 y D2. De esta manera, el Señor Examinador considera que la presente solicitud se referiría a por lo menos 51 grupos inventivos, es decir, al menos uno por cada proteína de unión DVD-Ig reclamada.

En relación con la posición del señor Examinador frente a la Unidad de invención de la presente solicitud, muy respetuosamente me permito resaltar que tal objeción no es razonable en vista de que la materia de los grupos inventivos definidos por ese Despacho está sustancialmente solapada y además las razones para ubicar las reivindicaciones dentro de un grupo u otro es inconsistente.

Por ejemplo, el Grupo 3 supuestamente abarca el "anticuerpo AB273", pero el señor Examinador no tuvo en cuenta que el capítulo reivindicatorio solamente se encuentra dirigido a proteínas de unión DVD-Ig biespecíficas.

Asimismo, el Grupo 4 se dirige a una "IgDVD AB274", que suponemos se refiere a una proteína de unión DVD-Ig que comprende las secuencias de unión a IL-17 del AB274. Sin embargo, cabe aclarar que cada una de las DVD1272 (Grupo 16),

DVD1273 (Grupo 17), DVD1274 (Grupo 18), DVD1275 (Grupo 19), DVD1276 (Grupo 20), DVD1277 (Grupo 21), DVD1278 (Grupo 22), DVD1279 (Grupo 23), DVD1280 (Grupo 24), DVD1281 (Grupo 25), DVD 1600 (Grupo 47), DVD1601 (Grupo 48), DVD1602 (Grupo 49), y DVD1603 (Grupo 50) comprende las secuencias de unión a IL-17 del AB274, y por tanto, están abarcadas por el Grupo 4.

De otra parte, es importante indicar que las DVDs emparejadas descritas en las Tablas 14 a 73 comprenden las mismas secuencias de dominio variable y los mismos conectores, con sólo la orientación diferente entre cada par, sin embargo, el señor Examinador ha separado estas proteínas de unión pareadas en grupos inventivos separados. Por ejemplo, DVD1272 y DVD1273 comprenden las mismas secuencias de dominio variable y conectores; DVD1272 comprende el AB274 en el dominio interior y DVD268 en el dominio exterior, mientras que DVD1273 comprende el AB268 en el dominio interior y DVD274 en el dominio exterior. En este sentido, es evidente que el señor Examinador no ha proporcionado ninguna razón para dividir todas y cada una de las proteínas de unión DVD-Ig en grupo inventivos independientes.

No obstante lo anterior, me permito manifestar que el Solicitante ha modificado el alcance del capítulo reivindicatorio, con el fin de centrar la reclamación en las proteínas de unión que comprenden las secuencias de un sitio de unión particular para IL-1 β , es decir, las secuencias de dominio variable o CDR de SEQ ID NOs: 30 y 31, lo que representa una característica técnica unificadora de las reivindicaciones que hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

En este sentido, cabe resaltar que el señor Examinador no ha mencionado ninguna referencia, sola o en combinación, que enseñe las nuevas secuencias de dominio variable y CDR de SEC ID N°: 30 y 31. Asimismo, cabe señalar que la reivindicación 1 fue modificada para especificar las seis CDRs de SEC ID N°: 30 y 31, como se ha explicado anteriormente, y que la nueva reivindicación 9 especifica un subconjunto de las proteínas de unión DVD-Ig descritas, que comprenden las SEQ ID NO: 30 y 31.

En consecuencia, es evidente que el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra cobijado bajo el mismo concepto inventivo y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **US20090311253**

(D1) y "Molecular Construction and optimization of anti-human IL- 1 α / β dual variable domain immunoglobulin (DVD-Ig) molecules" (D2).

Particularmente, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la Inmunoglobulina de unión a citoquinas IL de dominio variable dual del documento D2 en las proteínas de unión divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 – 3 y 11 de la presente solicitud. Asimismo, indica que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la inmunoglobulina de unión a citoquinas IL de dominio variable dual del documento D2 en la composición divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 15 de la presente solicitud.

Respecto a lo anterior, cabe mencionar que la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 3, 11 y 15 no hace parte del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

Ahora bien, frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, en primer lugar me permito manifestar que si bien, el Solicitante reconoce el logro innovador de D1 en relación con el desarrollo de la estructura de una proteína de unión de dominio variable dual DVD-Ig, también es importante considerar que tal anterioridad **D1 no enseña y mucho menos sugiere las proteínas de unión específicas que se reclaman en la presente solicitud, las cuales contienen combinaciones específicas de secuencias de unión, incluyendo nuevas secuencias que forman un sitio de unión para IL-1 β .**

Por su parte, el documento D2 revela secuencias de unión anti-IL-1 β , pero no da a conocer las secuencias de unión que se reivindican en la presente solicitud de patente, las cuales contienen las nuevas secuencias CDR y/o secuencias de dominio variable SEQ ID NO: 30 y 31.

En consecuencia, los documentos **D1 y D2 solos o en combinación, no proporcionan ninguna razón para modificar unas secuencias sin ninguna relación, para llegar a las secuencias SEQ ID NO: 30 y 31.**

Asimismo, es de gran relevancia agregar que **los documentos citados no enseñan o sugieren la incorporación de las secuencias de unión anti-IL-1 β de SEQ ID NOs: 30 y 31 a un formato de proteína como lo es el formato DVD-Ig.**

Por lo tanto, **ninguno de los documentos citados podría llevar a que la persona versada en la materia inequívocamente obtuviera las proteínas de la presente solicitud, las cuales son proteínas de unión DVD-Ig dirigidas a IL-1 β que comprenden las nuevas secuencias SEQ ID NOs: 30 y 31.**

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

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

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

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

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2, una proteína de unión de dominio variable dual como las consideradas en la presente invención, las cuales contienen específicamente las SEQ ID NOs: 30 y 31, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las proteínas de unión de dominio variable dual de la invención, sin hacer referencia a

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

2

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

excepciones a la patentabilidad, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que las proteínas de unión que son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de tales documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo me permito presentar copia de las páginas **471 a 475** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **15** reivindicaciones.

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión que comprende primera y segunda cadenas de polipéptidos, cada una comprende independientemente $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, en donde

VD1 es un primer dominio variable;

VD2 es un segundo dominio variable;

C es un dominio constante;

X1 es un conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1;

en donde los dominios VD1 en la primera y segunda cadenas de polipéptidos forman un primer sitio de unión blanco funcional y los dominios VD2 en la primera y segunda cadenas de polipéptidos forman un segundo sitio de unión blanco funcional, en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a IL-1 β y en donde los dominios variables que forman un sitio de unión blanco funcional para IL-1 β comprenden CDRs 1-3 de SEQ ID N°: 30 y CDRs 1-3 de SEQ ID N°: 31.

2. La proteína de unión de la reivindicación 1, en donde los dominios variables que forman un sitio de unión funcional para IL-1 β comprenden SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31.

3. La proteína de unión de la reivindicación 1 o 2, en donde la proteína de unión comprende además un sitio de unión blanco funcional para IL-1 α .

4. La proteína de unión de la reivindicación 1 o 2, en donde la proteína de unión comprende además un sitio de unión blanco funcional para IL-17.

5. La proteína de unión de la reivindicación 4, en donde los dominios variables en el sitio de unión funcional para IL-1 β comprenden SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31, y un dominio variable en el sitio de unión funcional para IL-17 comprende CDRs 1-3 de SEQ ID N°: 43.

6. La proteína de unión de la reivindicación 4, en donde los dominios variables en el sitio de unión funcional para IL-1 β comprenden SEQ ID N°: 30 y SEQ ID N°: 31, y un dominio variable en el sitio de unión funcional para IL-17 comprende SEQ ID N°: 43.

7. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde:

(a) la primera cadena de polipéptidos comprende un primer VD1-(X1) n -VD2-C-(X2) n , en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1; y

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

VD1 es un primer dominio variable de la cadena ligera;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena ligera;

C es un dominio constante de una cadena ligera;

X1 es un conector;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 ó 1.

8. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos, y cuatro sitios de unión blanco funcionales.

9. La proteína de unión de la reivindicación 1 o 2, en donde la proteína de unión comprende:

SEQ ID N°: 50 y SEQ ID N°: 51;

SEQ ID N°: 52 y SEQ ID N°: 53;

SEQ ID N°: 70 y SEQ ID N°: 71;

SEQ ID N°: 72 y SEQ ID N°: 73;

SEQ ID N°: 90 y SEQ ID N°: 91;

SEQ ID N°: 92 y SEQ ID N°: 93;

SEQ ID N°: 110 y SEQ ID N°: 111;

SEQ ID N°: 112 y SEQ ID N°: 113;

SEQ ID N°: 130 y SEQ ID N°: 131;

SEQ ID N°: 132 y SEQ ID N°: 133;

SEQ ID N°: 150 y SEQ ID N°: 151;

SEQ ID N°: 152 y SEQ ID N°: 153;

SEQ ID N°: 170 y SEQ ID N°: 171;

SEQ ID N°: 172 y SEQ ID N°: 173;

SEQ ID N°: 190 y SEQ ID N°: 191;

SEQ ID N°: 192 y SEQ ID N°: 193;

SEQ ID N°: 210 y SEQ ID N°: 211;

SEQ ID N°: 212 y SEQ ID N°: 213;

SEQ ID N°: 230 y SEQ ID N°: 231;

SEQ ID N°: 232 y SEQ ID N°: 233;

SEQ ID N°: 250 y SEQ ID N°: 251;

SEQ ID N°: 252 y SEQ ID N°: 253;

SEQ ID N°: 270 y SEQ ID N°: 271; o

SEQ ID N°: 272 y SEQ ID N°: 273.

10. La proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

(a) X1 no es CH1 o CL,

(b) X1 comprende por lo menos una de las SEQ ID N°: 1-29;

(c) la proteína de unión es una proteína de unión cristalizada;

(d) la región Fc es una región Fc de secuencia variante; y/o

(e) la región Fc es de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, o IgD.

11. Un ácido nucleico aislado que codifica la secuencia de amino ácidos de una proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 11, donde el vector es opcionalmente pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO, pHybE o pBJ.

13. Una célula hospedera modificada que comprende el vector de la reivindicación 12, donde la célula hospedera modificada es opcionalmente una célula procariota modificada, una célula de *E. coli* modificada, una célula eucariota modificada, una célula Protista modificada, una célula animal modificada, una célula vegetal modificada, una célula fúngica modificada, una célula de mamífero modificada, una célula de levadura modificada, una célula de ave modificada, una célula de insecto modificada, una célula CHO modificada, una célula COS modificada, una célula de *S. cerevisiae* modificada, o una célula Sf9 modificada.

14. Un método para determinar la presencia, cantidad o concentración de por lo menos un blanco seleccionado de IL-1 β , IL-1 α , IL-17 y un fragmento del mismo en una muestra de prueba por medio de un inmunoensayo,

en donde el inmunoensayo comprende poner en contacto la muestra de prueba con por lo menos una proteína de unión y por lo menos un marcador detectable, y

en donde por lo menos una proteína de unión comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

15. Un kit para evaluar en una muestra de prueba la presencia, cantidad, o concentración de un blanco seleccionado de IL-1 β , IL-1 α , IL-17 y un fragmento del mismo, el kit comprende

(a) instrucciones para evaluar en la muestra de prueba el blanco o fragmento del mismo y

(b) al menos una proteína de unión que comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.