

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-154218- -00005-0000

Fecha: 2015-01-07 16:06:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**ABBVIE, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"PROTEÍNAS DE UNIÓN AL TNF- α ".-Clase **C12P 21/06**.-Expediente número
13-154.218.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista del 14 de octubre de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **12953**, en relación con las Excepciones a la Patentabilidad, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

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

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado** me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que dicho capítulo se encuentra considerablemente restringido a las proteínas de unión a TNF- α que son objeto de la presente invención, las cuales están plenamente soportadas en la descripción, tales modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1.** Esta reivindicación está basada en las reivindicaciones 1 y 14 actualmente presentadas, así como en el resumen de la página 1 y en el tercer párrafo de la página 4 correspondiente a la descripción de la solicitud.

La nueva reivindicación 1 ahora caracteriza una proteína de unión que se une a TNF- α humano mediante sus secuencias de los dominios variables de cadena pesada (VH) y de cadena liviana (VL).

- **Nuevas Reivindicaciones 2 a 25.** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 13 a 19, 24 a 31, 33 a 37, 40, 44, 53 y 54 actualmente presentadas. Sin embargo, ahora:

- ✓ en los literales (a) y (b) correspondientes a la nueva reivindicación 2 se ha remplazado el término "y" por "o", de manera que tanto el polipéptido de la región variable de la cadena pesada como el de la cadena liviana se eligen respectivamente de entre el grupo de secuencias dadas,
- ✓ en la nueva reivindicación 3 se ha eliminado la opción correspondiente a "SEQ ID N° 31 y SEQ ID N° 32",
- ✓ en la nueva reivindicación 4 se han limitado las opciones a una molécula de inmunoglobulina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo con una CDR injertada, y un anticuerpo humanizado,
- ✓ en la nueva reivindicación 5 se han limitado las opciones únicamente a un dominio constante de la IgG1 humana,
- ✓ las nuevas reivindicaciones 9 a 12 se han modificado para referirse a un "conjugado de proteína de unión". Soporte para esta modificación se encuentra en las páginas 8, 23 y 24.
- ✓ la nueva reivindicación 16 incluye las características técnicas de la reivindicación 32 actualmente presentada,
- ✓ las nuevas reivindicaciones 17 a 21 se han modificado a fin de especificar que la célula huésped es "aislada" y que las células a las que hace referencia son células "modificadas",
- ✓ la nueva reivindicación 22 incluye las características técnicas de las reivindicaciones 41 y 42 actualmente presentadas,
- ✓ las nuevas reivindicaciones 23 a 25 se han modificado a fin de especificar que los métodos reclamados son métodos *in vitro*, y
- ✓ en todas las reivindicaciones se ha adaptado la dependencia de acuerdo con la nueva numeración.

Las reivindicaciones 2 a 12, 20 a 23, 32, 38, 39, 41 a 43, 45 a 52 y 55 actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado** está constituido por **25 reivindicaciones** que se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de las proteínas de unión a TNF- α humano que son objeto de la presente solicitud, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

3.2. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto a las objeciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio, a continuación me permito responder a tales observaciones sobre cada una de las reivindicaciones objetadas:

Reivindicación 1: El señor Examinador señala que:

"La forma correcta de caracterizar un anticuerpo es a partir de la función y la estructura completa de mismo. Se sugiere indicar en el preámbulo de la reivindicación independiente el nombre del antígeno al cual se une el anticuerpo. Por otra parte, la reivindicación 1 carece de concisión puesto que se pueden obtener más de 49 anticuerpos diferentes a partir de la combinación de las secuencias mencionadas, de modo como está indicado en la reivindicación 14. Se sugiere indicar cuales de dichas secuencias corresponden a cadenas variables ligeras y pesadas y restringir la materia reclamada a aquellas realizaciones probadas que demostraron un efecto técnico (reivindicaciones 1 y 14). Además, la referencia a fragmentos o porciones de un anticuerpo no es válida, porque no corresponden a estructuras obtenidas ni probadas y por eso se sugiere eliminar la referencia a los mismos".

En conexión con tal señalamiento, me permito manifestar que se ha modificado la reivindicación 1, de manera que ahora hace referencia a un grupo de proteínas de unión humanizadas, en el que cada una comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena liviana (VL), en donde, las regiones VH y VL proporcionan la actividad prevista la cual consiste en la unión a TNF- α y se caracterizan por su estructura (SEQ ID NOS).

Asimismo, cabe resaltar que tomando en cuenta la posición del señor Examinador, en el preámbulo de la nueva reivindicación 1 se indica que la proteína de unión se une al factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF- α) y además se ha eliminado la referencia a los fragmentos de dichas proteínas de unión.

Ahora bien, respecto a la objeción realizada acerca de la concisión de la reivindicación 1, respetuosamente me permito señalar que los datos que soportan el alcance de la reclamación y la actividad del grupo de proteínas reclamadas se encuentran sustentados a lo largo de la descripción de la solicitud.

En este sentido, cabe destacar que por ejemplo, en la Tabla 7 de la página 94 de la descripción, se presentan las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de las proteínas de unión humanizadas que aquí se reclaman. Tal y como allí se muestra, **las regiones determinantes de la complementariedad que se encuentran resaltadas (CDRs) son idénticas en las respectivas regiones VH y VL. En consecuencia, es evidente que todos los miembros del grupo presenten la misma actividad.**

Adicionalmente, el Ejemplo 2.5 de la página 96 describe los emparejamientos de VH/VL ejemplificados, los cuales corresponden a aquellos que se especifican en la reivindicación 1 mediante sus correspondientes secuencias (SEQ ID NOs de VH y VL).

Igualmente, tal y como se muestra en la Tabla 9 de la página 98, todas las proteínas de unión ejemplificadas y reclamadas se unen a TNF- α , y por lo tanto, comparten un resultado técnico común, es decir tal unión a TNF- α .

Por lo tanto, es evidente que todas las proteínas reclamadas están plenamente descritas y soportadas a lo largo de la descripción de la solicitud, motivo por el cual una persona versada en la materia puede comprender enteramente la invención.

Finalmente, cabe indicar que dado que el alcance de las parejas de regiones VH/VL se encuentra claramente ejemplificado y soportado en la descripción, sería una restricción injusta limitar aún más el alcance de la reivindicación 1, y más aún limitarlo a un grupo de parejas de regiones VH/VL, toda vez que con una variación mínima de las secuencias de aminoácidos un tercero podría aprovechar impunemente el desarrollo realizado por el solicitante.

En consecuencia, la nueva reivindicación 1 es clara y encuentra pleno soporte en la descripción, por lo que amablemente solicito sean retiradas las objeciones realizadas.

Reivindicaciones 2 a 5:

Frente a las objeciones realizadas sobre las reivindicaciones 2 a 5 actualmente presentadas, me permito manifestar que tales reivindicaciones se han eliminado y por lo tanto no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

Reivindicaciones 15 y 16: El señor Examinador señala que:

"Se debe limitar el objeto reclamado a aquellas realizaciones que tengan sustento en la descripción (reivindicaciones 15 y 16) y hayan sido probadas.

Tomando en cuenta la objeción realizada por el señor Examinador, en la reivindicación 15 (nueva reivindicación 4) se han limitado las opciones a una molécula de inmunoglobulina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo con una CDR injertada, y un anticuerpo humanizado, modalidades que están plenamente ejemplificadas en la descripción.

Asimismo, en la reivindicación 16 (nueva reivindicación 5) se han limitado las opciones únicamente a un dominio constante de la IgG1 humana, la cual se encuentra plenamente ejemplificada en la descripción. Por lo tanto, las objeciones realizadas han sido superadas.

Reivindicaciones 19 a 23: El señor Examinador señala que:

"El objeto de las reivindicaciones 19 a 23 está definido en términos de resultados a alcanzar, y no definen al objeto, 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. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto";

Con referencia a lo anterior, me permito señalar que como bien se indica en el numeral 3.1 las reivindicaciones 20 a 23 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

Ahora bien, con relación a la reivindicación 19 (nueva reivindicación 8) en primer lugar cabe resaltar que ésta es una reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 1, en la cual claramente se caracterizan las proteínas de unión de la invención a partir de las secuencias de aminoácidos correspondientes a las regiones variables de cadena pesada (VH) y de cadena liviana (VL). Por ende, todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente, tal como por ejemplo lo señala ese Despacho en su "Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad"¹, donde se indica que:

"2.6.4.2 Reivindicaciones dependientes

El examinador deberá tener en cuenta que la dependencia está dada porque todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente. (...)

En consecuencia, una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. "Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad" 2012

ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger. (...)" (Páginas 71 y 72, resaltado fuera de texto).

En este sentido, es evidente que la reivindicación dependiente 19 (nueva reivindicación 8) se encuentra adecuadamente definida a partir de sus características técnicas estructurales y funcionales, dado que comprende todas las características esenciales de la reivindicación independiente 1.

En segundo lugar es de gran importancia señalar que las reivindicaciones modificadas que se presentan junto con este memorial, están dirigidas a un género o tipo de proteínas de unión que son capaces de unirse a TNF- α humano.

En este sentido, la persona versada en la materia comprendería que la capacidad de unión a TNF- α humano, si bien ayuda a distinguir las proteínas de unión reclamadas de otro tipo de proteínas conocidas en el estado del arte, no necesariamente define una utilidad para la invención reivindicada. La persona conocedora del área técnica, entendería que una proteína de unión puede unirse a regiones diferenciadas de un blanco antigénico provocando de este modo resultados variados, tales como inhibir o disminuir un efecto biológico del blanco antigénico (nueva reivindicación 23), neutralizar el blanco antigénico (nueva reivindicación 8), o inhibir la unión del blanco antigénico a un receptor.

Asimismo, la persona versada en la materia comprendería que la utilidad de una proteína de unión se puede incrementar cuando la proteína de unión está en un estado cristalizado (nueva reivindicación 14).

En consecuencia, es claro que la reivindicación 19 (nueva reivindicación 8) menciona claramente todas las características físicas y estructurales de la reivindicación 1, y además brinda una característica funcional adicional que limita aún más las proteínas de unión reclamadas.

En vista de lo anterior, muy respetuosamente solicito que la anterior objeción sea retirada.

Reivindicación 24: El señor Examinador señala que:

"El objeto de la reivindicación 24 encabeza como proteína, cuando en realidad reclama una composición o conjugado. Se sugiere hacer las correcciones necesarias mencionando las características del compuesto asociado al anticuerpo".

Tomando en cuenta la sugerencia del señor Examinador y tal y como se menciona en el numeral 3.1 la reivindicación 24 (nueva reivindicación 9) se ha modificado para referirse a un "conjugado de proteína de unión".

Reivindicación 30: El señor Examinador señala que:

"Una molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleotídica de la misma y hacer referencia a la(s) secuencia(s) del anticuerpo completo indicando además el número de identificación SEQ ID N° (reivindicación 30)".

En vista de tal señalamiento, me permito agregar que a la luz de las reivindicaciones y de la descripción tal y como se presentó originalmente, una persona experta en la técnica, entenderá sin ambigüedades que una molécula de ácido nucleico reclamada puede encontrarse relacionada con una proteína de unión reivindicada y sus correspondientes SEQ ID Nos.

Cabe resaltar que la intercambiabilidad de los ácidos nucleicos por los respectivos aminoácidos se ha conocido por lo menos desde el año 1966 con el trabajo de Watson y Crick.

En este sentido, la persona versada en la materia podría determinar fácilmente las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes, a partir de una secuencia de aminoácidos, y viceversa, ya que los tripletes de nucleótidos o codones que especifican cada aminoácido durante la síntesis de proteínas son de amplio conocimiento en la técnica.

Por lo tanto, es evidente que la reivindicación 30 (nueva reivindicación 15) es clara y respetuosamente solicito sea retirada tal objeción.

Reivindicación 31: El señor Examinador señala que:

"Un vector debe reclamarse con una identificación y una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene (reivindicación 31)".

Con respecto a lo anterior, me permito manifestar que la reivindicación 31 (nueva reivindicación 16) se ha modificado de tal manera que ahora incluye las características de la reivindicación 32 actualmente presentada. Por lo tanto, es evidente que la reivindicación 31 (nueva reivindicación 16) es clara y respetuosamente solicito sea retirada dicha objeción.

Reivindicaciones 33 a 36: El señor Examinador señala que:

"La célula reclamada en las reivindicaciones 33 - 36 debe ser definida como una línea celular."

A este respecto, me permito manifestar que las reivindicaciones 33 a 36 ahora modificadas (nuevas reivindicaciones 17 a 20) especifican que la célula huésped es "aislada" y que las células a las que hace referencia son células "modificadas".

Reivindicaciones 38 y 39:

Frente a las objeciones realizadas sobre las reivindicaciones 38 y 39 actualmente presentadas, me permito manifestar que tales reivindicaciones se han eliminado y por lo tanto no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

Reivindicaciones 40 a 42: El señor Examinador señala que:

"Una composición debe estar definida por sus ingredientes (compuesto activo y excipientes) y las proporciones de los mismos (Reivindicación 40). Además, el agente adicional debe estar caracterizado y debe tener entero sustento en la memoria descriptiva (Reivindicaciones 41 - 42)."

Tomando en cuenta el punto de vista del señor Examinador, primero me permito manifestar que la reivindicación 40 (nueva reivindicación 22) se ha modificado de tal manera que ahora incluye los elementos de las reivindicaciones 41 y 42 actualmente presentadas. Cabe resaltar que las composiciones reclamadas cuentan con pleno sustento dentro de la descripción de la solicitud, además los vehículos y agentes adicionales están especificados a partir de la página 56 hasta la página 88 de la descripción.

En segundo lugar, me permito señalar que las composiciones farmacéuticas que comprenden las proteínas de unión de la presente invención no necesariamente deben especificar todos los ingredientes y sus proporciones, tal como lo señala ese Despacho en su "Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad"¹, en su numeral 2.7.3:

"Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto **porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto"** y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales." (Resaltado fuera de texto).

Dado lo anterior, respetuosamente solicito sea retirada dicha objeción.

Reivindicación 44: El señor Examinador señala que:

"El método de la reivindicación 44 corresponde a un resultado a alcanzar, pues lo que se busca es reducir la actividad del TNF- α a partir de un anticuerpo anti-TNF- α . Se recuerda a la solicitante que la forma correcta de caracterizar un procedimiento es a partir de una serie ordenada de pasos o etapas indicando las condiciones necesarias para que pueda llevarse a cabo".

Con referencia a lo anterior, muy respetuosamente me permito manifestar que tal y como se encuentra redactada, la reivindicación 44 (nueva reivindicación 23) es completamente clara al reclamar el método para reducir la actividad del TNF- α humano. Adicionalmente, es de gran importancia señalar que resultaría una restricción injusta hacer referencia a condiciones específicas del método reclamado en la reivindicación 44 (nueva reivindicación 23), toda vez que, variando ligeramente estas condiciones, un tercero podría aprovechar impunemente el desarrollo realizado por el solicitante.

Además, como bien se indicó anteriormente, debe tenerse en cuenta que el tipo de proteínas de unión reclamadas son capaces de unirse a TNF- α humano. Así, para una persona versada en la materia es claro que la capacidad de unión a TNF- α humano, permite distinguir las proteínas de unión reclamadas de otro tipo de proteínas conocidas en el estado del arte. Asimismo, entendería que una proteína de unión puede unirse a regiones diferenciadas de un blanco antigénico provocando de este modo resultados variados, tales como inhibir o disminuir un efecto biológico del blanco antigénico (reivindicación 44), neutralizar el blanco antigénico (nueva reivindicación 8), o inhibir la unión del blanco antigénico a un receptor.

Reivindicaciones 53 y 54:

"En el método de las reivindicaciones 53 – 54 se sugiere indicar que se trata de forma inequívoca de un método in vitro. Se sugiere indicar la forma en que se va a llevar a cabo la detección de TNF- α ".

En vista de la sugerencia del señor Examinador, las reivindicaciones 53 y 54 (nuevas reivindicaciones 24 y 25) se han modificado de tal manera que ahora claramente enseñan que los métodos reivindicados se realizan *in vitro*.

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.

3.3. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.

De otra parte, el señor Examinador señala que el objeto de las reivindicaciones 43, 45 a 52 y 55, no sería patentable por referirse a métodos de tratamiento en mamíferos y humanos.

En relación con lo anterior y tomando en cuenta la posición del señor Examinador, me permito indicar que las reivindicaciones 43, 45 a 52 y 55 se han eliminado del capítulo reivindicatorio modificado.

Así mismo, el Señor Examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 33 a 36 actualmente presentadas no es patentable dado que, en su opinión, estarían haciendo referencia a células que no se encuentran definidas en términos de una línea celular.

Sobre este particular me permito señalar que, las reivindicaciones 33 a 36 ahora modificadas (nuevas reivindicaciones 17 a 20) especifican que la célula huésped es "**aislada**" y que las células a las que hace referencia son células "**modificadas**".

Por lo anterior, dicho capítulo reivindicatorio modificado no está de ninguna manera dirigido a materia no patentable y en consecuencia, se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2001094585 (D1)** y **US20060024308 (D2)**.

A este respecto el Señor Examinador asegura que las proteínas de unión reclamadas se considerarían obvias, debido a que la persona del oficio normalmente versada en la materia habría llevado a cabo un proceso de mutagénesis como lo enseña el documento D2, sobre un anticuerpo anti-TNF- α conocido en el estado de la técnica como el anticuerpo divulgado en el documento D1.

Sobre este particular me permito señalar que las enseñanzas de los mencionados documentos D1 y D2, de ninguna manera pueden conducir a las proteínas de unión a TNF- α tal y como se definen en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

En este sentido, primero cabe destacar que el capítulo reivindicatorio modificado que se anexa al presente memorial, está específicamente limitado a una **proteína de unión que comprende una secuencia de dominio variable de la cadena pesada (VH) y una**

LLOREDA CAMACHO & CO.

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

secuencia de dominio variable de la cadena liviana (VL), en la que la secuencia del dominio VH se selecciona del grupo que consiste de las SEQ ID N°s 33, 34, 37, 38, 39, 40, 41 y 42; y en la que el dominio VL se selecciona del grupo que consiste de las SEQ ID N°s 35, 36, 43, 44, 45 y 46.

Ahora bien, es de gran importancia señalar que los documentos D1 y D2 enseñan anticuerpos anti-TNF-α que **de ninguna manera se encuentran relacionados con el género de proteínas de unión MAK-199 aquí reclamadas.**

Tal y como se muestra en la alineación que se presenta a continuación, la secuencia SEQ ID NO: 31 de la presente solicitud y la secuencia SEQ ID NO: 106 divulgada en el documento D1 presentan diferentes CDRs.

D1_SEQIDNO106	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYVFTDYGNNWVKQAPGKAFKWMQWINTYIGEPIY	60
INSTANT_SEQIDNO31	QIQLVQSGPELKKPGETVMISCKASGYTFINYGNNWVKQAPGKGLKWMQWINTYTGEPTY	60

D1_SEQIDNO106	VDDFKGRFAFSLETSASTAFLQINNLIKNEDTATYFCARGYRS-----YAMDYWGQGSTV	114
INSTANT_SEQIDNO31	ADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLIKNEDTATYFCARKFLTTVVVTDYAMDYWGQGSTV	120

D1_SEQIDNO106	TVSS 118	
INSTANT_SEQIDNO31	TVSS 124	

Las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) se encuentran subrayadas y encerradas por un círculo de color rojo, y las diferencias entre los aminoácidos en las CDRs se muestran resaltadas con color amarillo.

Especialmente, las secuencias CDR-H3 (que se señalan mediante la flecha de color verde) son semejantes sólo en aproximadamente el 30%, dado que la CDR-H3 correspondiente a la secuencia SEQ ID NO: 106 de D1 tiene seis residuos menos en comparación con la CDR-H3 de la SEQ ID NO: 31 de la presente invención.

A la luz de lo anterior, es evidente que la persona normalmente versada en la materia no habría tenido ninguna expectativa razonable de éxito para llegar a la invención reivindicada mediante la aplicación de los métodos de mutagénesis divulgados en el documento D2 para modificar el anticuerpo divulgado de D1, **principalmente debido a que el documento D2 si bien enseña detalladamente la mutagénesis de residuos de CDRs individuales NO enseña la inserción de residuos adicionales en una CDR.**

Es claro que los documento D1 y D2 no proporcionan motivación alguna para que la persona versada en la materia pueda modificar las enseñanzas contenidas en tales documentos y con eso conseguir obtener una proteína de unión humanizada que posee afinidad por TNF-α humano.

Sin embargo, a pesar de los argumentos anteriores, me permito manifestar que como parte de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio **se ha eliminado toda referencia relacionada con la SEQ ID NO: 31.**

En vista de todo lo anterior, es aún más claro que **la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de ninguna manera pueden sugerir las proteínas de unión que son objeto de la presente invención.**

En este sentido, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a las estructuras de las proteínas de unión reclamadas, sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionado partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2, y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En conexión con lo anterior, vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas modificaciones resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

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 patente²:

"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.

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

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

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 una proteína de unión como las consideradas en la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que dichas proteínas de unión poseerían una afinidad de unión por TNF- α , es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5. **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 a TNF- α de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio y de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, 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 los documentos D1 y D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. Anexo me permito presentar copia de las páginas **116 a 121** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **25** reivindicaciones.

7. 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

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión que se une al factor de necrosis tumoral alfa humano (TNF- α), CARACTERIZADA PORQUE la proteína de unión comprende una secuencia de dominio variable de la cadena pesada (VH) y una secuencia de dominio variable de la cadena liviana (VL), en la que la secuencia del dominio VH se selecciona del grupo que consiste de las SEQ ID N°s 33, 34, 37, 38, 39, 40, 41 y 42; y en la que el dominio VL se selecciona del grupo que consiste de las SEQ ID N°s 35, 36, 43, 44, 45 y 46.

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende

(a) un polipéptido de la región variable de la cadena pesada que comprende la SEQ ID N° 33, SEQ ID N° 34, SEQ ID N° 37, SEQ ID N° 38, SEQ ID N° 39, SEQ ID N° 40, SEQ ID N° 41 o SEQ ID N° 42, y

(b) un polipéptido de la región variable de la cadena liviana que comprende la SEQ ID N° 35, SEQ ID N° 36, SEQ ID N° 43, SEQ ID N° 44, SEQ ID N° 45 o SEQ ID N° 46.

3. La proteína de unión de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión comprende un polipéptido de la región variable de la cadena pesada y un polipéptido de la región variable de la cadena liviana que comprenden las siguientes secuencias de aminoácidos, respectivamente:

SEQ ID N° 33 y SEQ ID N° 35;

SEQ ID N° 33 y SEQ ID N° 43;

SEQ ID N° 33 y SEQ ID N° 44;

SEQ ID N° 33 y SEQ ID N° 36;

SEQ ID N° 33 y SEQ ID N° 45;

SEQ ID N° 33 y SEQ ID N° 46;

SEQ ID N° 34 y SEQ ID N° 35;

SEQ ID N° 34 y SEQ ID N° 43;

SEQ ID N° 34 y SEQ ID N° 44;

SEQ ID N° 34 y SEQ ID N° 36;
SEQ ID N° 34 y SEQ ID N° 45;
SEQ ID N° 34 y SEQ ID N° 46;
SEQ ID N° 37 y SEQ ID N° 35;
SEQ ID N° 37 y SEQ ID N° 43;
SEQ ID N° 37 y SEQ ID N° 44;
SEQ ID N° 37 y SEQ ID N° 36;
SEQ ID N° 37 y SEQ ID N° 45;
SEQ ID N° 37 y SEQ ID N° 46;
SEQ ID N° 38 y SEQ ID N° 35,
SEQ ID N° 38 y SEQ ID N° 43;
SEQ ID N° 38 y SEQ ID N° 44;
SEQ ID N° 38 y SEQ ID N° 36;
SEQ ID N° 38 y SEQ ID N° 45;
SEQ ID N° 38 y SEQ ID N° 46;
SEQ ID N° 39 y SEQ ID N° 35,
SEQ ID N° 39 y SEQ ID N° 43;
SEQ ID N° 39 y SEQ ID N° 44;
SEQ ID N° 39 y SEQ ID N° 36;
SEQ ID N° 39 y SEQ ID N° 45;
SEQ ID N° 39 y SEQ ID N° 46;
SEQ ID N° 40 y SEQ ID N° 35,
SEQ ID N° 40 y SEQ ID N° 43;
SEQ ID N° 40 y SEQ ID N° 44;
SEQ ID N° 40 y SEQ ID N° 36;
SEQ ID N° 40 y SEQ ID N° 45;
SEQ ID N° 40 y SEQ ID N° 46;
SEQ ID N° 41 y SEQ ID N° 35;
SEQ ID N° 41 y SEQ ID N° 43;

SEQ ID N° 41 y SEQ ID N° 44;
SEQ ID N° 41 y SEQ ID N° 36;
SEQ ID N° 41 y SEQ ID N° 45;
SEQ ID N° 41 y SEQ ID N° 46;
SEQ ID N° 42 y SEQ ID N° 35,
SEQ ID N° 42 y SEQ ID N° 43;
SEQ ID N° 42 y SEQ ID N° 44;
SEQ ID N° 42 y SEQ ID N° 36;
SEQ ID N° 42 y SEQ ID N° 45; o
SEQ ID N° 42 y SEQ ID N° 46.

4. La proteína de unión de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión es una molécula de inmunoglobulina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo con una CDR injertada, o un anticuerpo humanizado.

5. La proteína de unión de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión comprende un dominio constante de la IgG1 humana.

6. La proteína de unión de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE también comprende una región constante de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 2 o SEQ ID N° 3.

7. La proteína de unión de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE también comprende una región constante de la cadena liviana que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N° 4 o SEQ ID N° 5.

8. La proteína de unión de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión tiene la capacidad de neutralizar el TNF- α humano.

9. Un conjugado de proteína de unión, CARACTERIZADO PORQUE el conjugado de proteína de unión comprende la proteína de unión de la reivindicación 1 y una molécula de inmunoadhesión, un agente para realizar un diagnóstico por imágenes, un agente terapéutico o un agente citotóxico.
10. El conjugado de proteína de unión de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE dicho agente para realizar un diagnóstico por imágenes es una radiomarca, una enzima, una marca fluorescente, una marca luminiscente, una marca bioluminiscente, una marca magnética o la biotina.
11. El conjugado de proteína de unión de la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE dicha radiomarca es ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho o ^{153}Sm .
12. El conjugado de proteína de unión de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE dicho agente terapéutico o citotóxico es un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, una toxina y un agente apoptótico.
13. La proteína de unión de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión presenta un patrón de glicosilación humano.
14. La proteína de unión de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.
15. Un ácido nucleico aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica una secuencia de aminoácidos de la proteína de unión de la reivindicación 1.
16. Un vector, CARACTERIZADO PORQUE comprende un ácido nucleico aislado que codifica una secuencia de aminoácidos de la proteína de unión de la reivindicación 1, en donde dicho vector es opcionalmente pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pHybE o pBJ.

17. Una célula huésped aislada, CARACTERIZADA PORQUE comprende el vector de la reivindicación 16, en donde la célula huésped aislada es una línea celular modificada.
18. La célula huésped aislada de la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es una célula procariota modificada.
19. La célula huésped aislada de la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es una célula eucariota modificada.
20. La célula huésped aislada de la reivindicación 19, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula eucariota es una célula modificada de un protista, una célula modificada de un animal, una célula modificada de una planta, una célula modificada de un hongo, una célula modificada de un mamífero, una célula modificada de un ave o una célula modificada de un insecto.
21. La célula huésped aislada de la reivindicación 20, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula eucariota es *S. cerevisiae*, una célula CHO, una célula COS o una célula SF9.
22. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de unión de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica comprende opcionalmente al menos un agente adicional para el tratamiento de un trastorno en el cual la actividad de el TNF- α es perjudicial, en donde el al menos un agente adicional se selecciona del grupo que consiste de un agente terapéutico, un agente para obtener imágenes, un agente citotóxico, un inhibidor de la angiogénesis; un inhibidor de quinasas; un bloqueante de moléculas de co-estimulación; un bloqueante de moléculas de adhesión; un anticuerpo anti-citoquina o un fragmento funcional de éste; metotrexato; ciclosporina; rapamicina; FK506; una marca o informante detectable; un antagonista del TNF; un antirreumático; un relajante muscular, un narcótico, una droga anti-inflamatoria no esteroide (NSAID), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueante neuromuscular, un antimicrobiano, un antipsoriático, un corticosteroide, un esteroide

anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona del crecimiento, una droga de reemplazo hormonal, un radiofármaco, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, una medicación para el asma, un beta agonista, un esteroide inhalado, un esteroide oral, una epinefrina o un análogo de ésta, una citoquina y un antagonista de citoquina.

23. Un método para reducir la actividad del TNF- α humano *in vitro*, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner dicho TNF- α humano en contacto con la proteína de unión de la reivindicación 1 de modo tal que se reduce la actividad del TNF- α humano.

24. Un método *in vitro* para detectar el TNF- α humano en una muestra, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(i) poner la muestra en contacto con una proteína de unión al TNF- α descrita en la reivindicación 1 o una porción de unión al TNF- α de ésta;

y

(ii) detectar la formación de un complejo entre la proteína de unión al TNF- α , o una porción de unión de ésta, y el TNF- α en la muestra, donde un cambio de significación estadística en la formación del complejo en la muestra, en comparación con lo que puede determinarse en una muestra control, es indicativo de la presencia del TNF- α en la muestra.

25. El método *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE la muestra es de sangre completa, plasma, suero, orina, saliva o biopsias de tejido.