

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-011137- -00015-0000

Fecha: 2015-09-11 14:04:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 6

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 412

Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO DE TNF-ALFA CON UNIÓN A FcRn INCREMENTADA".-Clase C07K 16/24.-Expediente número 14-011.137.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **GLAXO GROUP LIMITED**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra, y domiciliada en Brentford, Middlesex, Inglaterra, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **39000** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 30 de Julio de 2015 y notificada por fijación en lista el 4 de Agosto de 2015, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso, me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **39000** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada se realizó una evaluación incorrecta del objeto de la invención allí reclamada, sin considerarse su real alcance e importancia. En este sentido, no se consideró el verdadero y valioso aporte técnico que representa para el arte en cuestión las novedosas proteínas de unión al antígeno TNF-alfa y que muestran una unión incrementada al receptor Fc neonatal (FcRn), reveladas en la solicitud denegada.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico No. 2580, emitido por ese Despacho el 10 de Marzo de 2015 y notificado por fijación en lista el 17 de Marzo de 2015, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al Nivel Inventivo de la solicitud, argumentando básicamente que:

"(...) un anticuerpo monoclonal (Pag. 23515, Procedimientos experimentales) al cual se introdujo una combinación de tres mutaciones M252Y/S254T/T256E en la porción Fc (Pág. 23514, Columna Der. Parr. [4]) ya había sido divulgado previamente en el documento D2 que sugiere como la triple mutación YTE usada con elementos divulgados previamente en el estado del arte allí referidos, incrementaría la vida media en el suero de dichos anticuerpos, lo cual puede constituirse como un nuevo método para incrementar la biodisponibilidad en el suero de IgG o proteínas fusión Fc (...)"

Sumado a lo anterior, el señor Examinador aclara que:

"(..) contrario a lo afirmado por la solicitante, según el cual no es correcto extrapolar las mutaciones del documento D2 que funcionan en el anticuerpo específico allí divulgado a otro anticuerpo como el divulgado en el documento D1, se aclara que dichas mutaciones se encuentran en la Fracción cristalizable o Fc que comprende una región altamente conservada en cualquier inmunoglobulina como lo demuestra el hecho de que hay una equivalencia exacta de los aminoácidos en dichas posiciones y de las sustituciones divulgadas entre ambos documentos (...)"

Consecuentemente,

"(...) al haberse sugerido un mejoramiento en la vida media del anticuerpo o de la proteína fusión que comprende esta región modificada específicamente con dichas mutaciones esta sería completamente extrapolable y obvia de evaluar en otros anticuerpos aunque dichas moléculas no se encuentren relacionadas estructuralmente, por lo cual se esperaría un efecto técnico similar al reportado para el anticuerpo modificado del documento D2 en otro anticuerpo"

Frente a las anteriores consideraciones, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que las específicas combinaciones de las mutaciones en la secuencias de la porción de unión al receptor FcRn de las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa de ninguna manera habrían podido ser predichas por la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

1. **PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA**

Con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas asociadas a la materia revelada en la solicitud de patente negada.

En vista del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la solicitud que aquí se estudia, reclama de manera específica y exclusiva una proteína de unión a antígeno que se une específicamente a TNF-alfa y la cual ha sido caracterizada a través de las específicas secuencias de aminoácidos de sus 6 CDRs para las regiones variables de cadena pesada y ligera (SEQ ID Nos. 27, 28, 29, 30, 31 y 32).

Aunado a lo anterior, la proteína de unión a antígeno de la invención, comprende además una porción de unión al receptor Fc neonatal (FcRn) de un dominio constante de IgG1 de humano, que comprende específicas sustituciones de aminoácido con relación al dominio constante de IgG1 de humano. Específicamente, tales mutaciones consisten en una sustitución del aminoácido metionina por tirosina en el residuo 252 (M252Y), una sustitución del aminoácido serina por treonina en el residuo 254 (S254T) y una sustitución del aminoácido treonina por ácido glutámico en el residuo 256 de dicha porción (T256E).

Ahora, con respecto a los beneficios de la presente invención, me permito traer a colación que "(...) los inventores han descubierto que las modificaciones específicas al adalimumab como se describe en la presente solicitud muestran mejoras particulares en la unión a FcRn (...)" (Líneas 12 a 15 de la página 8 de la memoria descriptiva). A su vez, se encontró de manera inesperada que "(...) las variantes maduradas por afinidad de adalimumab también muestran una mejora en la unión a anti-TNF-alfa y/o actividad de neutralización (...)" (Líneas 15 a 18 de la página 8).

Como consecuencia de lo anterior, las proteínas de unión a antígeno de la invención tienen una unión incrementada al receptor FcRn y/o tiempo de vida media incrementado y/o tiempo medio de residencia incrementado y/o depuración disminuida. Adicionalmente, tal unión mejorada a FcRn da como resultado una retención en suero más larga *in vivo* (página 8 de la memoria descriptiva).

A lo largo del capítulo descriptivo de la presente invención, el solicitante evidencia claramente las ventajas inesperadas y sorprendentes de la invención con respecto a las proteínas de unión del estado de la técnica anterior. Sin embargo es en los Ejemplos 5, 17 y 18 donde se hacen análisis concretos de los anticuerpos desarrollados y se obtienen los resultados que soportan el verdadero efecto técnico sorprendente de la invención.

Así las cosas, en el Ejemplo 5 se realiza una prueba para analizar la capacidad de neutralización de los anticuerpos desarrollados para neutralizar a TNF- α e inhibir la muerte celular (Líneas 10 y 11 de la página 37). Como parte de los resultados cuantitativos, se presentan las Tablas 3 y 5, donde se muestran los valores de CI_{50} obtenidos a partir del experimento y se concluye a partir de ellos que "(...) los anticuerpos anti-TNF α mejorados (BPC1499, BPC1500, BPC1501) muestran potencia incrementada en tales pruebas en comparación con BPC1492 y adalimumab (...)" (Páginas 38 y 40 de la memoria descriptiva).

A la luz de las anteriores consideraciones, me permito concluir ante ese Despacho que las novedosas proteínas de unión reclamadas en la solicitud denegada, constituyen polipéptidos de unión al antígeno TNF-alfa alternativos que presentan una unión incrementada al receptor Fc neonatal (FcRn), cuyas características técnicas esenciales se evidencian a lo largo de la descripción de la solicitud, particularmente en los ejemplos realizados.

2. **CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO**

Ahora, habiendo resaltado el verdadero alcance del capítulo reivindicatorio actualmente presentado de la invención en cuestión, me permito manifestar ante ese Despacho que las proteínas de unión a al antígeno TNF-alfa en la solicitud de patente denegada presentan un inequívoco nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **WO 2009/083246 (D1)** y **Dall'Acqua, W. Kiener, P. y Wu, H. "Properties of Human IgG1s Engineered for Enhanced Binding to the Neonatal Fc Receptor (FcRn)", 2006. (D2).**

En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador considera que el polipéptido de unión reclamado en la solicitud, no tiene nivel inventivo puesto que, a la luz de las enseñanzas del documento D2, la persona del oficio normalmente versada en la materia sin ningún esfuerzo podría incluir la sustitución triple 252Y/254T/256E sugerido por dicho documento D2 en la porción de unión a FcRn en el anticuerpo divulgado en el documento D1 y así obtener de manera evidente el objeto de las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud.

Sin embargo, frente a tal consideración, **me permito sostener que las enseñanzas de los mencionados documentos D1 y D2, solas o en combinación, de ninguna manera pueden conducir a obtener las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa con las mismas sustituciones de aminoácidos en la porción de unión al receptor FcRn, tal y como se reclaman dentro del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.**

Con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que la anterior afirmación es completamente correcta, a continuación me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

a) La decisión de modificar una secuencia de aminoácidos requiere de la motivación suficiente y precisa a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

Como se resaltó en los argumentos técnicos de mi respuesta al Concepto Técnico No. 2580, a la fecha de prioridad de la presente aplicación, existían un número significativo de técnicas útiles para desarrollar un incremento y mejora en la vida media de anticuerpos.

Entre dichas técnicas se incluyen, por ejemplo, la pegilación o unión a la albumina sérica humana para incrementar el tamaño del anticuerpo con el fin de evadir mecanismos que facilitan su eliminación del cuerpo.

Otro mecanismo de crucial importancia, consiste en la inserción de residuos de histidina en las regiones de cadena variable (CDRs) para generar la unión dependiente de las condiciones de pH y mejorar la recirculación y reciclaje de los anticuerpos. Ahora, en relación con el método de preferencia para la presente invención, también es posible introducir mutaciones particulares en la porción Fc del anticuerpo para incrementar su habilidad de unión al receptor FcRn.

De las anteriores opciones, es claro entonces que para obtener las proteínas de unión, la persona versada en la materia, debe en primer lugar escoger el último método con el que se pueden mutar los residuos en la porción Fc con el fin de intentar incrementar la vida media del anticuerpo. Una vez la persona versada en la materia haya decidido usar dicha técnica, es importante tener en cuenta que la región involucrada en la unión al receptor FcRn se encuentra entre los dominios CH2 y CH3 del anticuerpo, la cual es una región que cuenta con más de 216 aminoácidos.

Entonces, si la persona versada en la materia escogiera hacer una mutación puntual en dicha región del dominio Fc del anticuerpo (*es decir, entre los 216 aminoácidos que comprende la región entre los dominios CH2 y CH3*), dicha persona se enfrentaría ante más de 4500 posibles variantes. Es más, si la persona versada en la materia decidiera ensayar combinaciones de más de dos o tres o cuatro sustituciones de aminoácidos (*como es el caso de la solicitud denegada*), los números de las posibles variantes serían inmensos.

Frente a tal situación, me permito señalar que la decisión de llegar a la variante específica y deseada es algo que no corresponde a un trabajo de rutina. En realidad, determinar con certeza la posible combinación de sustituciones de aminoácidos en dicha región no es una actividad sencilla; por el contrario, tal análisis requiere de un entendimiento de los posibles efectos de cada mutación, y por lo tanto, dicha decisión no sería derivable ni obvia para la persona versada en la materia.

b) Las diferencias en las secuencias de aminoácidos existentes entre las proteínas de unión de la presente invención y aquellas divulgados en el documento D1 no son evidentes para la persona medianamente versada en la materia.

De conformidad con lo que afirma el señor Examinador en la Resolución Número 39000, el documento D1 es un documento de patente relacionado con variantes del receptor Fc que tienen porciones de unión alteradas al receptor FcRn y, por lo tanto, comparten un propósito o efecto similar al que se busca establecer con las proteínas de unión de la presente invención.

De acuerdo con el análisis del señor Examinador, las proteínas de unión de la presente invención y aquellas del documento D1 difieren únicamente en la secuencia de aminoácidos de la porción Fc del anticuerpo. Ante esto, el señor Examinador señala que "(...) *la porción Fc del anticuerpo de la solicitud tiene las sustituciones M252Y, S254T y T256G*" (resaltado fuera del texto).

No obstante, de acuerdo con el capítulo descriptivo y el pliego reivindicatorio actualmente presentado para la solicitud denegada, dicha diferencia en la secuencia de aminoácidos se relaciona con la presencia de 3 mutaciones específicas que consisten en: a) la sustitución de metionina por tirosina en el residuo 252 (M252Y), b) la sustitución de serina por treonina en el residuo 254 (S254T), y c) la sustitución de treonina por ácido glutámico en el residuo 256 (T256E). Dichas mutaciones –también conocidas como mutaciones +YTE– están ligadas a la mejora de la unión al receptor FcRn y/o a la mejora en la vida media del anticuerpo.

Considerando lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que el señor Examinador tiene un entendimiento incorrecto del objeto reclamado, puesto que asegura que la tercer mutación en el residuo 256 consiste en una sustitución de treonina (T) por glicina (G), cuando en realidad dicha sustitución corresponde a un cambio de treonina (T) por ácido glutámico (E). Si bien el cambio de la letra E por la letra G puede corresponder a un error tipográfico, me permito señalar que tal equivocación genera confusión al análisis del nivel inventivo y dificulta el entendimiento de los argumentos que el señor Examinador presenta para desvirtuar la patentabilidad de la presente invención.

Retomando el tema de las enseñanzas del documento D1, la figura 4 de D1 enseña las secuencias para las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo anti-TNF-alfa, las cuales son las mismas para el anticuerpo de la presente invención. Por su parte, la figura 5 de D1 ejemplifica las 6 secuencias de aminoácidos en donde la región variable del anticuerpo anti-TNF, descrita anteriormente, es parte de una cadena pesada completa y tiene ciertas mutaciones particulares introducidas en la región Fc. Las secuencias de dicha figura 5 contienen las siguientes mutaciones:

- ❖ En el segmento principal de IgG1, se encuentran las mutaciones 259I/308F y 434S/428L.
- ❖ En el segmento principal de IgG2, se encuentran las mutaciones 434S y 434S/428L.
- ❖ En el segmento principal del híbrido IgG1/2, se encuentran las mutaciones 434S y 434S/428L.

De la anterior selección, se puede observar que, a lo largo del documento D1, existe un gran interés por el residuo 434 de la región variable Fc, sólo o en combinación con el residuo 428 de la misma cadena, al momento de modificar el anticuerpo TNF-alfa. Además, a partir de las anteriores mutaciones, es evidente que no existe enseñanza o sugerencia alguna en el documento D1 sobre mutaciones particulares en los residuos 252, 254 y 256 que involucren específicamente aminoácidos tirosina, treonina y ácido glutámico (*la mutación + YTE*).

Similarmente, la figura 12 del documento D1 también presenta detalles relacionados con otras variantes del anticuerpo anti-TNF. A este respecto, 12 variantes diferentes fueron desarrolladas y probadas, de las cuales cuatro corresponden con el isotipo IgG1. De estos desarrollos, 3 isotipos fueron doble mutantes y uno triple mutante: i) V259I/V308F; ii) M428L/N434S; iii) G236R/L328L; y iv) V259I/V308F/M428L. De nuevo, y teniendo en cuenta las anteriores combinaciones, me permito manifestar que el documento D1 no divulga información suficiente sobre las específicas mutaciones en las posiciones 252Y, 254T y 256E para el anticuerpo anti-TNF.

En correspondencia con dichas consideraciones, **me permito señalar que la persona versada en la materia, al leer o basarse en el documento D1, no podría motivarse para realizar las específicas combinaciones de las mutaciones reclamadas en la presente invención dado que no existe sugerencia o enseñanza alguna para hacerlo en dicho documento.**

En este sentido, considero oportuno resaltar que el simple reemplazo de los residuos de las secuencias de aminoácidos de los diferentes componentes de los anticuerpos de D1, basándose en las secuencias de los mismos polipéptidos del mismo documento, no sería obvio ni evidente para la persona versada en la materia. Lo anterior teniendo en cuenta, que no existe sugerencia alguna para tales particulares combinaciones de mutantes en la región Fc de la proteína de unión. En consecuencia, no es correcto afirmar que la persona versada en la materia tendría motivación suficiente para modificar estructuralmente los compuestos divulgados en el documento D1.

c) Las proteínas de unión de la presente invención no pueden derivarse de manera evidente a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador sugiere principalmente que la motivación para aplicar las específicas mutaciones +YTE en los residuos 252, 254 y 256 de la región Fc de los anticuerpos específicos de D1 vendría de la combinación con las enseñanzas del documento D2. Sin embargo, muy respetuosamente me permito señalar que, contrario a lo que afirma el señor Examinador, la aplicación de dichas mutaciones en los anticuerpos de D1 no se puede realizar de manera obvia ni evidente.

El documento D2 corresponde a un artículo científico que describe las implicaciones funcionales de un incremento en la unión de IgG al receptor Fc neonatal. Con relación a la presente invención, el documento D2 efectivamente discute la introducción de la triple mutación M252Y/S254T/T256E (YTE) en la Porción Fc del anticuerpo humanizado monoclonal del virus sincicial anti-respiratorio.

Frente a la específica combinación de mutaciones +YTE, el documento D1, además de revelar información sobre el anticuerpo anti-TNF, divulga datos para un gran número de combinaciones de mutaciones puntuales, dobles y triples en un gran número de moléculas, las cuales incluyen, por ejemplo, un anticuerpo VEGF y un anticuerpo IgE. Adicionalmente, D1 considera los diferentes isotipos de IgG1, IgG2, etc., los cuales "(...) *tienen propiedades físicas, biológicas y clínicas únicas* (...)".

No obstante, la única mención en D1 sobre las mutaciones -YTE se encuentra en la aplicación a moléculas como Avastin (un anticuerpo VEGF), donde se han aplicado 4 específicas combinaciones de mutaciones de acuerdo con la figura 5. Sin embargo, frente a lo anterior, me permito resaltar que dichas mutaciones muestran que la modificación hecha a la región Fc no tiene un efecto en la habilidad de Avastin para unirse a su objetivo, con la excepción de las mutaciones +YTE, las cuales causan un leve disminución en su habilidad de unión al compararse con el tipo salvaje u otras variantes mutantes. En otras palabras, las mutaciones +YTE aplicadas a Avastin tienen un efecto adverso con relación a la unión al FcRn.

A pesar de que el efecto se describe como leve, me permito señalar que dicha situación sería preocupante para la persona versada en la materia al momento de decidir y escoger las particulares sustituciones adecuadas para modificar el anticuerpo. **Es más, frente a la idea de tener un efecto menor con dichas mutaciones, la persona versada en la materia se vería motivada a usar otras combinaciones en vez de las aquí reclamadas.**

Ahora, asumiendo que la persona versada en la materia ignore esta leve impredecibilidad en la unión al antígeno de interés y decida considerar de todas formas las mutaciones +YTE, se puede observar en la figura 9 de D1 que dicha triple mutación solo incremento la unión por un factor de 11 veces a comparación del incremento de incrementar la unión por un factor de 61 veces, como lo demostraron datos para ciertas variantes de mutaciones dobles. Efectivamente, otras 23 combinaciones de mutaciones, de acuerdo con D1, resultaron ser mucho más eficientes que las mutaciones +YTE. Lo anterior también se evidencia al evaluar dichas mutaciones en anticuerpos IgE, en donde -según la figura 12c de D1- dicha mutación +YTE sólo mejoró la unión por menos de la mitad que las mejoras atribuidas a otras mutaciones.

Teniendo en cuenta que las mutaciones +YTE no son las mutaciones "óptimas",-según las enseñanzas de D1- para incrementar la unión al receptor FcRn- y sabiendo que puede, a decir verdad, podrían reducir la unión al antígeno, cabe preguntarse ¿por qué la persona versada en la materia estaría motivada a basarse en el documento D2 para incluir tales modificaciones, el cual es un artículo que divulga únicamente dicha mutación?

Es claro que, a partir de la información presentada en D1, las mutaciones parecen ser específicas de acuerdo con los isotipos y al anticuerpo en donde son usadas y, además, que no existen variantes mutantes óptimas. Por lo tanto, **me permito señalar que no es correcto intentar extrapolar dichas mutaciones, que funcionan en un anticuerpo específico, a otro anticuerpo específico, y mucho menos intentar dicha extrapolación en un anticuerpo que se une a un antígeno completamente diferente.**

Si bien la región donde se encuentran tales mutaciones es una fracción "(...) *cristalizable o Fc que comprenden una región altamente conservada en cualquier inmunoglobulina como lo demuestra el hecho de que hay una equivalencia exacta de los aminoácidos (...)*", la extrapolación no es motivada ni adecuada porque las enseñanzas de D1 desvirtúan las enseñanzas de D2 con respecto a la viabilidad de dicha introducir la mutación +YTE.

Mientras que D2 sugiere un *"posible mejoramiento en la vida media del anticuerpo"*, D1 presenta evidencia que tal mutación puede disminuir las posibilidades de unión y además que mutaciones dobles mejoran la misma unión al FcRn. Por lo tanto, la persona versada, sin tener certeza que habrá una mejoría a partir de D1 y D2, no puede decidir de manera obvia incluir tales mutaciones y esperar obtener proteínas de unión alternativas que resuelvan el problema técnico de la invención.

Inclusive, si la persona versada en la materia asumiera que -a pesar de la información divulgada- una mutación que es efectiva en un anticuerpo pueda funcionar en otro, no existe aun así razón o motivación para escoger la triple mutación +YTE. La persona versada en la materia sabría de antemano que es importante realizar los menores cambios posibles en un anticuerpo, con el propósito de evitar problemas y dificultades relacionadas con la inmunogenicidad de la proteína; por lo tanto, dicha persona preferiría realizar mutaciones puntuales o dobles, en caso de ser necesario. Así las cosas, una mutación triple -que no tiene buen soporte en las enseñanzas de D1- no sería la primera opción para la sustitución en cuestión.

A su vez, es claro que, según la última página del documento D1, mutaciones dobles -generalmente hablando- funcionan mejor que mutaciones triples; y aun así, decidiendo trabajar con mutaciones triples, la persona versada en la materia se vería motivada a sólo

aplicar las mutaciones 259I/308F/428L, las cuales son exclusivamente divulgadas en el documento D1 (Columna 42 línea 67 de D1).

En este punto, considero importante resaltar que la motivación para la modificación tiene que encontrarse tanto en los documentos D1 y D2, cuyas enseñanzas tienen que complementarse frente al tipo de mutación y sus efectos. En este caso, D1 no da una positiva descripción sobre las mutaciones +YTE y resalta que existen mejores opciones. Por lo tanto, la persona versada en la materia tendría dificultad para inclinarse por escoger, a partir de D2, tal combinación en particular.

Por su parte, la aplicación de las mutaciones +YTE al anticuerpo VEGF (*que, como se explicó anteriormente, es una acción que reduce la unión al antígeno*) no sería aconsejable al momento de desarrollar medicinas con fines terapéuticos. Lo anterior se evidencia con la información revelada en D1, la cual demuestra que, con la adición de +YTE a los anticuerpos IgE y VEGF, el incremento en la unión al receptor FcR γ es mucho más bajo que el incremento obtenido con otras variantes mutantes (*preferiblemente singulares o dobles*).

Teniendo en cuenta todas las anteriores consideraciones, la persona versada en la materia, comenzando con el documento D1, sabe entonces que el efecto de las mutaciones depende del anticuerpo donde se aplican (*específicas al anticuerpo*) y que las +YTE no parecen ser mutaciones favorables al aplicarse a otros anticuerpos. En este sentido, la persona versada en la materia simplemente no podría motivarse o apoyarse en el documento D2, el cual divulga un anticuerpo totalmente diferente (*un anticuerpo anti-virus sincicial respiratorio*) y describe una única mutación, la cual de antemano (*a partir de D1*) se sabe que no es efectiva.

Consecuentemente, me permito reafirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en la aplicación de las mutaciones específicas en la secuencia de la porción de unión al receptor FcR γ y se evidencia el nivel inventivo de la proteína de unión a TNF-alfa reclamada en la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud.**

En este punto, me permito aclarar que, contrario a lo que afirma el señor Examinador en la Resolución aquí impugnada, las características técnicas de las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco pueden ser derivados de manera evidente a partir de los documentos D1 y D2. Como ya se demostró en la discusión precedente, las proteínas de unión reclamadas corresponden a novedosos polipéptidos cuyas específicas combinación de mutaciones en la región Fc no son sugeridas ni divulgadas por los documentos del arte previo, tal y como se reclaman actualmente.

De acuerdo con el numeral 2.13.5.2 de la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, frente al nivel inventivo de reivindicaciones dependientes, *"si la reivindicación independiente es inventiva sus reivindicaciones dependientes también lo son"*. Entonces, ya que se demostró el inequívoco nivel inventivo de las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa al antígeno TNF-alfa con unión incrementada al receptor Fc neonatal (FcRn) reclamadas, me permito afirmar que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 también gozan de tal altura inventiva.

En último lugar, me permito reiterar que el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la modificación de las enseñanzas del documento D1, a partir de las enseñanzas de D2, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué el documento D2 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera efectuar las específicos mutaciones en la región Fc de los anticuerpos de D1, y no otro tipo de sustitución en otros residuos, si no existe sugerencia alguna sobre una mejora o particular efecto sorprendente con dichos cambios en el estado del arte previo?

Tal y como se planteó en mi respuesta al Concepto Técnico No. 2580, emitido por ese Despacho el 10 de Marzo de 2015 y notificado por fijación en lista el 17 de Marzo de 2015, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer estas particulares modificaciones 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"*. Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando mutaciones específicas dentro del documento D2, las cuales incluye en D1 de forma que permiten construir la materia reclamada por la reivindicación 1 de la presente solicitud. Dichos cambios de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas sustituciones 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.

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 las enseñanzas de D1 y D2 las proteínas de unión al antígeno TNF-alfa, como las considerados

en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dichos polipéptidos mostrarían una unión incrementada al receptor Fc neonatal (FcRn), es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

II. CONCLUSIÓN

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente me permito manifestar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado goza de un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, razón por la cual dicha materia es clara merecedora del privilegio de patente solicitado.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas, y proceder a revocar la Resolución Número **39000**, con el fin de que se conceda el privilegio de patente solicitado para la presente invención.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho, que los documentos de poder, que acreditan mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de las sociedades peticionarias, fueron presentados junto con la solicitud de patente el 21 de enero de 2014.

V. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215