

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante			
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com	
Dirección:	patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
Número:	79782747-			
2	Dato de la Creación			
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
COMPOSICIONES RELACIONADAS CON UNA TÓXINA DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE MUTANTE Y SUS MÉTODOS	000000		13252702	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación	RESPUESTA AL OFICIO No. 12288, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 042 DE FECHA 20 DE OCTUBRE DE 2015 (EXAMEN DE FONDO) P2013/000179		

4	Anexos
☒ Anexos	

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 13-252.702

Solicitud de Patente de Invención titulada: “POLIPÉPTIDOS NOVEDOSOS DE TOXINA A MUTANTE DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* Y SUS COMPOSICIONES”

Solicitante: WYETH LLC.

Nuestra Ref.: P2013/000179

RESPUESTA AL OFICIO No. 12288, NOTIFICADO POR FIJACIÓN

EN LISTA No. 042 DE FECHA 20 DE OCTUBRE DE 2015

(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado en el momento de presentar la solicitud.

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

- las nuevas Reivindicaciones 1 y 11 corresponden a una combinación de las antiguas Reivindicaciones 15 a 18;
- se incluyeron las nuevas Reivindicaciones 2 a 10 y 12 a 20, que encuentran soporte en las páginas 2, 23 y 77 a 81 del Capítulo Descriptivo;
- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 14, y 19 a 151..

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que el título de la solicitud se refiere de manera general a las toxinas producidas por *Clostridium difficile*, pero la solicitud solo trata de las toxinas A y B. El Examinador sugiere modificar el título de la solicitud para especificar su alcance.

b- Siguiendo la amable sugerencia del Examinador, el título de la solicitud se modificó de la siguiente manera:

“POLIPÉPTIDOS NOVEDOSOS DE TOXINA A MUTANTE DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
Y SUS COMPOSICIONES”

3. a- El Examinador considera que las Reivindicaciones 124 a 127 reclaman materia no patentable dado que su preámbulo está redactado como un método para producir un anticuerpo para las toxinas A y B, administrando dichas toxinas a un mamífero. El método mencionado hace referencia a un proceso biológico tal y como ocurre en la naturaleza de manera que no puede ser patentado de conformidad con lo dispuesto en el artículo 15 de la Decisión 486.

De acuerdo con el mismo artículo, los métodos terapéuticos y de diagnóstico tampoco son patentables, por lo que las Reivindicaciones 139 a 151, referidas a un método de tratamiento para la infección por *C. difficile*, tampoco son patentables.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto las Reivindicaciones 124 a 127 y 139 a 151 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto.

4. a- El Examinador considera que las Reivindicaciones no son claras o concisas de acuerdo con lo siguiente:

- las Reivindicaciones 1 a 11 definen un polipéptido mediante una cadena lateral de aminoácidos modificada, pero dichas reivindicaciones no especifican su estructura polipeptídica o la posición en la que dicha cadena se liga al polipéptido reclamado. El Examinador sugiere indicar su estructura completa a través de su SEQ ID NO;
- las Reivindicaciones 11, 14 y 19 definen una composición refiriéndose a que ésta presenta un EC₅₀ de al menos 100 µg/mL. Esta característica no es una

solución sino un resultado a alcanzar que comprendería otras soluciones futuras, y no únicamente la reclamada;

- las Reivindicaciones 3 a 10, 12, 13, 15 a 18, 20 y 38 a 41 definen una composición que comprende un polipéptido aislado donde dicho polipéptido comprende una cadena lateral de aminoácidos modificada por 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS) generando al menos tres posibles tipos de modificaciones como entrecruzamientos, aductos de glicina y aductos de beta-alanina. Sin embargo, dichas reivindicaciones no definen la composición mediante la estructura de aminoácidos del polipéptido ni a partir de sus ingredientes, excipientes o la cantidad de los mismos;
- las Reivindicaciones 12, 13, 15 a 18, 20 y 38 a 42 definen una composición en términos de los polipéptidos aislados correspondientes a la toxina A con al menos una cadena lateral de aminoácidos modificada. Nuevamente, el Examinador requiere definir la composición indicando el SEQ ID NO del principio activo y especificando los ingredientes, excipientes y sus cantidades;
- las Reivindicaciones 21 a 25, 27, 28, 30, 31 y 33 tampoco definen la estructura de aminoácidos de la toxina A de la composición a través de su SEQ ID NO. Además, la composición se define a través de resultados a alcanzar con la modificación estructural. El Examinador señalar que se deben indicar cuales son los aminoácidos que han sido modificados además de especificar los ingredientes, excipientes y sus cantidades en la composición;
- las Reivindicaciones 24, 25, 62 y 63 se refieren a porcentajes de identidad con las toxinas A y B de *C. difficile*. El Examinador solicita que se caractericen las posibles variaciones a través de sus secuencias completas e indicando su SEQ ID NO, las cuales deben encontrar soporte en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 43 a 47 y 53 definen la composición en términos de la toxina A, la cual comprende sustituciones en sus dominios glucosiltransferasa y de cisteína, pero no se especifica qué sustituciones se realizan. Además, la composición se define por resultados a alcanzar. Nuevamente, el Examinador requiere definir la composición indicando el SEQ ID NO del principio activo y los ingredientes, excipientes y sus cantidades de la composición;
- las Reivindicaciones 48 y 54 definen una composición mediante resultados a alcanzar, cuando dicha composición debe definirse indicando el SEQ ID NO del principio activo y los ingredientes, excipientes y sus cantidades;

- las Reivindicaciones 1 a 5, 7, 8, 11 a 15, 17 a 21, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 43 a 47, 53, 59, 65, 66, 68, 69, 71, 76, 79, 81 a 85, 92 a 96, 115 a 117 y 119 a 121 contienen términos imprecisos como “opcionalmente”, “al menos”, “aproximadamente”, “cualquiera de las combinaciones” o “a lo sumo”, los cuales deben ser sustituidos por términos precisos o rangos;
- las Reivindicaciones 59 a 61, 65, 66, 68, 69, 71, 76 a 86, 91 a 96 no definen la estructura de aminoácidos de la toxina B de la composición a través de su SEQ ID NO. Además, la composición se define a través de resultados a alcanzar con la modificación estructural. El Examinador señala que se deben indicar cuáles son los aminoácidos que han sido modificados, además de especificar los ingredientes, excipientes y sus cantidades;
- las Reivindicaciones 97 a 102 no describen el proceso de transformación de una línea celular, y las Reivindicaciones 103 a 109 definen una célula de *C. difficile* en términos de resultados a alcanzar. El Examinador solicita especificar la línea celular a ser transformada mencionando su origen y tipo de célula;
- Las Reivindicaciones 110 a 112 definen un método en términos de resultados a alcanzar. El Examinador sugiere definir el método en términos de sus características esenciales para poder diferenciarlo del estado de la técnica;
- Las Reivindicaciones 123, 132 y 138 no definen la composición en términos de sus características técnicas esenciales como la estructura de aminoácidos del principio activo y los ingredientes, excipientes y sus cantidades;
- Las Reivindicaciones 128, 129, 133 y 134 definen un anticuerpo mediante su inclusión en una composición inmunogénica. Sin embargo, debe indicarse su estructura aminoacídica con el fin de diferenciarlo del estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 114 a 123 son dependientes de reivindicaciones inexistentes;

El Examinador señala que, en general, el Capítulo Reivindicatorio no es conciso dado que más de una reivindicación independiente reclama composiciones que comprenden polipéptidos que caracterizan las toxinas de *C. difficile*.

b- En lo referente a las objeciones de claridad y concisión elevadas en contra de las Reivindicaciones 1 a 14 y 19 a 151, me permito señalar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado por lo que las considero superadas. Adicionalmente, los términos imprecisos como “opcionalmente”, “al menos”, “aproximadamente”, “cualquiera de las combinaciones” o “a lo sumo” también fueron

completamente eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto por lo que considero superada cualquier objeción al respecto.

Ahora bien, vale la pena resaltar que la estructura de los polipéptidos de las composiciones de las Reivindicaciones 15 a 18 (nuevas Reivindicaciones 1 y 11) se encuentra debidamente descrita a través de sus SEQ ID NO y entrecruzamientos específicos entre los aminoácidos de dichos polipéptidos. Esto es, las composiciones reclamadas se encuentran caracterizadas por sus elementos estructurales esenciales permitiéndole a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar su alcance y al Examinador diferenciar la invención del arte previo.

En este sentido, y en relación con el requerimiento del Examinador de introducir las definiciones de los ingredientes, excipientes o la cantidad de los mismos de dichas composiciones, me permito llamar respetuosamente su atención sobre el hecho que son los polipéptidos de la invención los elementos esenciales característicos de las composiciones del invento (v. gr. la composición) más no la naturaleza de sus excipientes o sus cantidades en la composición.

Adicionalmente, vale la pena señalar que el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, tales como los excipientes o sus cantidades, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance completo de dicho concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que **no** son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

Así las cosas, insisto respetuosamente en que el alcance de las composiciones farmacéuticas reclamadas son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, ya que su característica técnica esencial es contener los polipéptidos de la presente invención.

En vista de lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona

medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

5. a- i) El Examinador señala que las reivindicaciones no cumplen con el requisito de unidad de invención, ya que luego de realizar alineamientos de las secuencias de aminoácidos y de acuerdo con los porcentajes de identidad, encuentra 5 grupos inventivos diferentes reclamados en las reivindicaciones de la presente solicitud:

- Grupo inventivo I: Composición inmunogénica que comprende un polipéptido aislado que comprende las siguientes secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 1, 4, 7, 83 y 85;
- Grupo inventivo II: Composición inmunogénica que comprende un polipéptido aislado que comprende las siguientes secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 2, 6, 8, 84 y 86;
- Grupo inventivo III: anticuerpo o fragmento de unión del anticuerpo de este que comprende las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (CDR) expuesta en la SEQ ID NO: 41(CDR H1), SEQ ID NO: 42 (CDR H2) y SEQ ID NO: 43 (CDR H3), y las secuencias de aminoácidos de las CDR de cadena liviana se muestran en las SEQ ID NO: 38 (CDR L1), SEQ ID NO: 39 (CDR L2) y SEQ ID NO: 40 (CDR L3);
- Grupo inventivo IV: anticuerpo o fragmento de unión del anticuerpo de este que comprende las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (CDR) expuesta en la SEQ ID NO: 62 (CDR H1), SEQ ID NO: 63 (CDR H2) y SEQ ID NO: 64 (CDR H3), y las secuencias de aminoácidos de las CDR de la cadena liviana como se muestra en las SEQ ID NO: 68 (CDR L1), SEQ ID NO: 69 (CDR L2) y SEQ ID NO: 70 (CDR L3);
- Grupo inventivo V: anticuerpo o fragmento de unión del anticuerpo de este que comprende las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (CDR) expuesta en la SEQ ID NO: 51 y 73(CDR H1), SEQ ID NO: 52 y 74 (CDR H2) y SEQ ID NO: 53 y 75 (CDR H3), y las secuencias de aminoácidos de la CDR de la cadena liviana como se muestra en las SEQ ID NO: 57 y 79 (CDR L1), SEQ ID NO: 58 y 80 (CDR L2) y SEQ ID NO: 59 y 81 (CDR L3).

El Examinador considera que los grupos I y II no comparten un concepto común debido a la falta de una estructura esencial común de las composiciones. Adicionalmente, el único concepto común de acuerdo con el Examinador sería una composición inmunogénica que comprende una toxina de *C. difficile*, pero éste ya había sido divulgado en un documento (no citado por el Examinador) que divulga una composición inmunogénica que incluye al menos una proteína recombinante, donde el gen que codifica el componente protéico es aislado de una cepa de *C. difficile*. En modalidades preferidas de dicho documento, el componente proteico es una toxina A o B, o un fragmento inmunogénico de la misma (p. 3, párrafo [0026]).

Así mismo, los grupos III a V tampoco comparten un concepto común inventivo dado que los anticuerpos no tienen una estructura esencial común. El Examinador señala que ambos conceptos ya han sido presentados en WO2010/094970 (D1), el cual divulga anticuerpos que se unen y/o neutralizan la actividad biológica de las toxinas A o B o un fragmentos de éstas de *C. difficile* con el objetivo de prevenir o tratar una enfermedad generada por éste. El Examinador sugiere limitar el objeto de la solicitud a un solo grupo inventivo, o presentar solicitudes divisionales para cada uno de los grupos.

ii) El Examinador señala que la Reivindicación 128 no es novedosa de acuerdo con la materia divulgada en D1, dado que éste divulga una composición de un anticuerpo que se une a las toxinas A y B de *C. difficile*. El Examinador considera que la Reivindicación dependiente 129 tampoco es novedosa pues no menciona características estructurales novedosas a las ya definidas en la Reivindicación 128.

iii) Ahora bien, el Examinador realiza el análisis de patentabilidad de acuerdo con los grupos que encontró en el análisis de unidad de invención, de la siguiente manera:

Grupo Inventivo I: El Examinador considera que la Reivindicación 1 no tiene nivel inventivo de acuerdo con lo establecido previamente en D1 y US2011/0053244 (D2). De acuerdo con el Exmainador, D2 muestra un polipéptido caracterizado por SEQ ID NO: 3 que tiene 99% de identidad con SEQ ID NO: 4 de la presente solicitud, y D1 muestra la SEQ ID NO: 1 que corresponde con la toxina A de *C. difficile*. Además, D1 enseña modificaciones químicas por entrecruzamiento para disminuir la toxicidad de las toxinas. Así, la persona medianamente versada en la materia utilizaría entonces un proceso de entrecruzamiento, como el enseñado en D1, sobre la toxina de D2 para llegar a la invención reclamada en la presente solicitud. Adicionalmente, las Reivindicaciones 13 a 20 no aportan características adicionales a las estipuladas en la Reivindicación 12 por lo que tampoco son inventivas.

El Examinador considera que los documentos D1 y “Autocatalytic processing of *Clostridium difficile* toxin B. Binding of inositol hexakisphosphate”¹ (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención. En particular, D1 divulga composiciones usando la toxina A de *C. difficile* con mutaciones en el dominio glucosiltransferasa (N-terminal), que difieren de la presente invención en la mutación en el dominio de cisteína proteasa de la toxina A de *C. difficile*, y esa diferencia genera la inhibición de la actividad proteolítica autocatalítica de la toxina A, disminuyendo su citotoxicidad y generando inmunogenicidad ante una posible infección causada por *C. difficile*.

Sin embargo, D3 enseña que el dominio proteasa, localizado cerca al N-terminal, es el encargado de escindir las toxinas A y B de *C. difficile* (p. 3389, Col. 2) en la región 544-955 del dominio cisteína proteasa (p. 3393, Col. 2, a p. 3394, Col. 1). Es precisamente en esta región donde se realizan la mayoría de mutaciones reclamadas. El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia incluiría la sugerencia de mutar el dominio cisteína proteasa con el fin de inhibir la actividad proteolítica autocatalítica de las toxinas de *C. difficile* divulgada en D2, en las composiciones de anticuerpo dirigidas contra las toxinas A y B divulgada en D1, llegando así a la materia reclamada en la Reivindicación 21. Adicionalmente, las Reivindicaciones 22 a 54 y 55 a 123 no aportan características adicionales a las estipuladas en la Reivindicación 21 por lo que tampoco son inventivas.

Grupo Inventivo II: El Examinador considera los documentos D1 y US2005/0020506 (D5) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 12. Específicamente, D1 es el documento más cercano a la presente invención pues muestra composiciones de anticuerpos dirigidas contra las toxinas A y B y los polipéptidos caracterizados por SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 que tienen 99% de identidad y 100% de cobertura con las secuencias SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 6 de la presente solicitud. Además, D1 enseña variantes inmunogénicas de la toxina A producidas por modificaciones químicas, que según el Examinador inactivan total o parcialmente las toxinas reduciendo su toxicidad.

De otra parte, D5 sugiere utilizar agentes de entrecruzamiento químico como el EDC y NHS, que podrían actuar como agentes que inactivan total o parcialmente las toxinas de *C. diffille*, reduciendo su toxicidad. De acuerdo con el Examinador, la persona medianamente versada en la materia utilizaría entonces los agentes de entrecruzamiento (EDC y NHS) divulgados en D5 sobre las toxinas de D1, llegando así a la invención reclamada en la presente solicitud. Las

¹ M. Egerer et al., “Autocatalytic Processing of *Clostridium difficile* Toxin B: BINDING OF INOSITOL HEXAKISPHOSPHATE,” *Journal of Biological Chemistry* 284, no. 6 (February 6, 2009): 3389–95, doi:10.1074/jbc.M806002200.

Reivindicaciones 2 a 11 y 55 a 58 no aportan características adicionales a las estipuladas en la Reivindicación 1 por lo que tampoco son inventivas.

Grupo Inventivo III: El Examinador señala que los documentos D1 y WO2006/121422 (D4) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 130.

El Examinador argumenta que D4 es el arte previo más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 130, pues divulga anticuerpos dirigidos contra las toxinas A y B de *C. difficile*. La diferencia entre D4 y la presente invención es las secuencias de las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) que caracterizan las regiones variables de las cadenas ligera y pesada del anticuerpo, pues las regiones variables de cadena pesada y ligera comprenden uno o más CDR con al menos 80% de identidad a SEQ ID NO: 7 a 15 y SEQ ID NO: 16 a 24, respectivamente. De otra parte, D1 muestra anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se unen a las toxinas A y B, y variantes inmunogénicas a través de modificaciones mediante técnicas químicas.

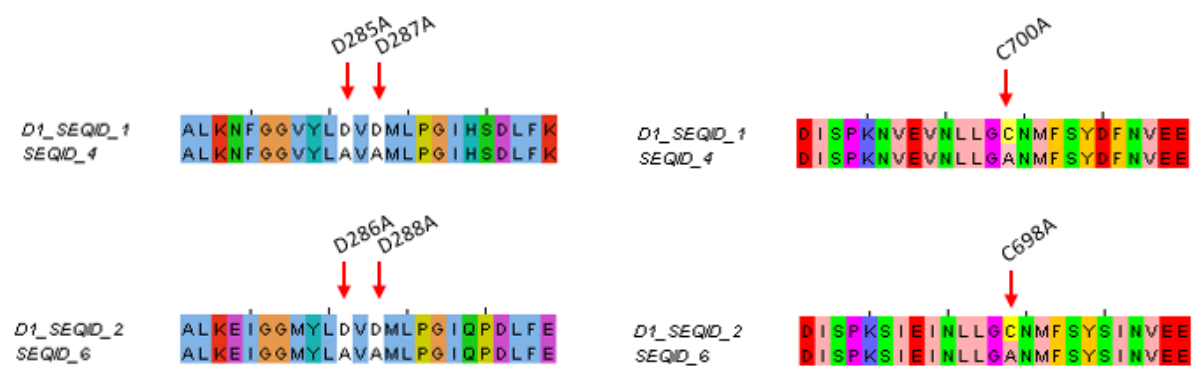
El Examinador afirma que los anticuerpos reclamados en la presente solicitud son obvios a partir de las enseñanzas de D4 y que no representan ventajas respecto al arte previo. La persona medianamente versada utilizaría entonces las enseñanzas relacionadas con la producción de anticuerpos divulgadas en D1 en el procedimiento de D4 para desarrollar el objeto de la Reivindicación 130 de forma obvia. Adicionalmente, las Reivindicaciones 131 a 138 no aportan características adicionales a las estipuladas en la Reivindicación 130 por lo que tampoco son inventivas.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, del cual se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 14, y 19 a 151, por lo que considero superadas las objeciones de novedad y unidad de invención y nivel inventivo relacionadas con las reivindicaciones eliminadas.

Ahora bien, respecto a la unidad de invención vale la pena resaltar que la materia ahora reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama composiciones que comprenden un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 4 (toxina A), en donde el resto de metionina en la posición 1 de la SEQ ID NO: 4 no está presente en donde una cadena lateral de un resto de lisina del primer polipéptido está entrecruzada con un resto de una beta-alanina, y en donde el primer polipéptido además comprende un entrecruzamiento entre una cadena lateral de un resto de ácido aspártico del primer polipéptido y un resto de una glicina, y un entrecruzamiento entre una cadena lateral de

un resto de ácido glutámico del primer polipéptido y un resto de una glicina; y (b) un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 6 (toxina B), en dónde el resto de metionina en la posición 1 de la SEQ ID NO: 6 no está presente, en donde una cadena lateral de un resto de lisina del segundo polipéptido está entrecruzada con un resto de una beta-alanina, y en donde el segundo polipéptido además comprende un entrecruzamiento entre la cadena lateral de un resto de ácido aspártico del segundo polipéptido y un resto de una glicina, y un entrecruzamiento entre una cadena lateral de un resto de ácido glutámico del segundo polipéptido y un resto de una glicina.

De acuerdo con el Examinador, dicho concepto se encuentra divulgado en D1. Sin embargo, D1 solamente menciona el uso de composiciones inmunogénicas que comprenden las toxinas A y B de *C. difficile* que opcionalmente pueden tener mutaciones resto de ácido aspártico o modificadas por UDP-dialdehído, formaldehído, glutaraldehído, peróxido u oxígeno. De acuerdo con lo anterior, hay profundas diferencias estructurales entre la materia divulgada en D1 y la materia aquí reclamada. Primero, D1 no divulga ni sugiere la mutación en la cisteína de la posición 700 y 698 de las toxinas A y B respectivamente. De hecho, a pesar de que D1 sugiere mutaciones en restos de ácido aspártico, los alineamientos presentados por el Examinador en su examen de fondo no incluyen dichas mutaciones en las posiciones D285 y D287 de la toxina A, ni en D286 y D288 de la toxina B como se muestra en los siguientes alineamientos².



Así, hay diferencias estructurales importantes en las secuencias de las toxinas divulgadas en D1 y las reclamadas en la presente invención, por lo que considero superadas las objeciones del Examinador respecto a la unidad de invención.

. ii) Ahora bien, en adición a lo anterior y respecto al nivel inventivo de la materia reclamada, me permito primero señalar que en vista de las modificaciones realizadas, únicamente me referiré a los documentos D1, D2, D3 y D5.

² Alineamiento realizado usando MUltiple Sequence Comparison by Log-Expectation (MUSCLE) del The European Bioinformatics Institute. Disponible en línea en <http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/>

Adicionalmente a lo ya dicho sobre D1, vale la pena resaltar que a pesar de que dicho documento sugiere modificaciones químicas de las toxinas usando agentes como UDP-dialdehído, formaldehído, glutaraldehído, peróxido u oxígeno, no se mencionan los entrecruzamientos producidos específicamente por EDC y NHS. La naturaleza de estos entrecruzamientos es diferente a la de los agentes mencionados en D1 dado que se requiere de una amina (v.gr. lisina) y un carboxilo (v.gr. ácido aspártico o ácido glutámico), mientras que los entrecruzamientos de D1 como los producidos por glutaraldehído incluyen solamente aminas. D1 incluye además otro tipo de oxidaciones como la de restos de cisteínas producidos por peróxido y oxígeno. De acuerdo con lo anterior, D1 de ninguna manera divulga previamente el concepto inventivo de la presente solicitud dado que no menciona ni sugiere las secuencias aquí reclamadas y tampoco las modificaciones químicas específicas desarrolladas.

De otra parte, D2 divulga constructos de las toxinas de *C. difficile* que tienen las mismas mutaciones de ácido aspártico de la presente invención. El Examinador compara específicamente SEQ ID NO: 3 de D2 con SEQ ID NO: 4 de la presente invención. No obstante el Examinador ignora el hecho de que la estructura de los constructos de D2 y la estructura de los péptidos de la presente invención tienen profundas diferencias. Por ejemplo, la SEQ ID NO: 3 no tiene una mutación en una cisteína tal como la tienen las SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 6 de la presente invención. Además, los constructos de D2 tienen dominios adicionales a los de los polipéptidos reclamados como por ejemplo el péptido de unión a estreptavidina (SBP), el factor de reprogramación (Oct4) y una secuencia de histidinas. D2 tampoco divulga los entrecruzamientos específicos debido a EDC y NHS.

Por último, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que D2 no se encuentra siquiera dentro del campo técnico de la invención pues ese documento se refiere a un sistema de transporte de proteínas como factores de reprogramación con el fin de causar la diferenciación de células somáticas y producir células pluripotenciales o tejido-específicas. A diferencia de D2, la presente invención reclama composiciones inmunogénicas que comprenden toxinas mutantes de *C. difficile* modificadas por entrecruzamientos producidos por NHS o EDC, especificadas estructuralmente en la Reivindicación 1.

Ahora bien, D3 no resalta las demás mutaciones realizadas sobre las toxinas A y B modificadas de la presente invención, especialmente, las mutaciones de ácido aspártico y la mutación de la cisteína 700 de la toxina A. Finalmente, las composiciones de D5 se encuentran en un campo diferente al de la invención, pues se refiere a implantes para ingeniería de tejidos, mientras que en la presente invención comprenden derivados de toxinas de *C. difficile*, por lo que ambas invenciones resuelven problemas técnicos muy diferentes. De otra parte, el polipéptido utilizado

en D5, colágeno, es estructuralmente diferente a los polipéptidos de la presente solicitud, por lo que ninguna enseñanza de D5 podría llevar a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar las composiciones de los polipéptidos reclamados con todas sus características esenciales.

De acuerdo con lo anterior, D1, D2, D3 y D5 no mencionan ni sugieren de ninguna manera realizar en conjunto todas y cada una de las características esenciales de la materia reclamada, *i.e.* las mutaciones de la toxina A (D285A, D287A y C700A), las mutaciones de la toxina B (D286A, D288A y C698A) y las modificaciones específicas de entrecruzamientos producidos por NHS o EDC.

En vista de las diferencias estructurales de la presente invención y los 4 documentos citados, vale la pena notar que en el momento de realizar el examen de fondo, el Examinador debe regirse por lo estipulado en la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC) en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los cristales aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la podría llegar a las composiciones de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el Manual Andino de Patentes (MAP), que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...(el Examinador) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”³ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues

³ Ibídem, Sección 10.2.1

inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, resulta evidente que el Examinador objeta el nivel inventivo de la presente invención mediante la búsqueda de las características esenciales aquí reclamadas en diferentes documentos, particularmente, en 4 documentos diferentes: D1, D2, D3 y D5, sin considerar adecuadamente si el arte previo comprende enseñanzas claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que:

- D1 no divulga mutaciones de restos de cisteína ni entrecruzamientos por EDC y NHS;
- D2 no divulga mutaciones de restos de cisteína ni entrecruzamientos por EDC y NHS sino constructos con dominios adicionales a los de las toxinas de *C. difficile*;
- D3 no divulga entrecruzamientos por EDC y NHS, mutaciones de restos de ácido aspártico de las toxinas A o B, ni mutaciones de restos de cisteína de la toxina A;
- D5 ni siquiera se refiere a composiciones de toxinas de *C. difficile* sino que se encuentra en el campo técnico de la ingeniería de tejidos que es muy diferente al de la presente invención.

Así, siguiendo el análisis del Examinador, a todas luces en retrospectiva, cualquier composición inmunogénica de que comprenda las secuencias de D1 o D2 resultaría obvia, ya que D1 y D2 tienen una mención general de composiciones de toxinas A y B de *C. difficile* y divulga una serie de modificaciones particulares. Bastaría con encontrar un segundo documento que muestre de manera más específica alguna característica parecida a la que se desea proteger, sin importar si trata de composiciones similares a las de la invención. Ciertamente, este análisis y acercamiento para evaluar el nivel inventivo es equivocado, pues parte del conocimiento otorgado por la presente invención.

De otra parte, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. En el presente caso, las

⁴ Manual Andino de Patentes, *op. cit.*, Sección 10.8.1

características estructurales de las composiciones reclamadas son inesperadas a la luz de las enseñanzas de D1, D2, D3 y D5, lo cual es una clara evidencia de su nivel inventivo.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de forma y proceda con el examen de fondo de acuerdo con el artículo 45 de la Decisión 486.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Tasa correspondiente al pago de 10 reivindicaciones adicionales.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición que comprende:
 - (a) un primer polipéptido, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 4, en donde el resto de metionina en la posición 1 de la SEQ ID NO: 4 no está presente, en donde una cadena lateral de un resto de lisina del primer polipéptido está entrecruzada con un resto de una beta-alanina, y en donde el primer polipéptido además comprende un entrecruzamiento entre una cadena lateral de un resto de ácido aspártico del primer polipéptido y un resto de una glicina, y un entrecruzamiento entre una cadena lateral de un resto de ácido glutámico del primer polipéptido y un resto de una glicina; y
 - (b) un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 6, en donde el resto de metionina en la posición 1 de la SEQ ID NO: 6 no está presente, en donde una cadena lateral de un resto de lisina del segundo polipéptido está entrecruzada con un resto de una beta-alanina, y en donde el segundo polipéptido además comprende un entrecruzamiento entre la cadena lateral de un resto de ácido aspártico del segundo polipéptido y un resto de una glicina, y un entrecruzamiento entre una cadena lateral de un resto de ácido glutámico del segundo polipéptido y un resto de una glicina.
2. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el segundo polipéptido además comprende un resto de dehidroalanina.
3. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición es inmunogénica.
4. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición comprende una cantidad inmunológicamente efectiva del primer polipéptido y una cantidad inmunológicamente efectiva del segundo polipéptido.
5. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición está liofilizada.
6. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición además comprende un adyuvante.
7. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición además comprende hidróxido de aluminio.

8. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición no comprende además un adyuvante.
9. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición además comprende trehalosa.
10. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición además comprende polisorbato-80.
11. Una composición que comprende:
 - (a) un primer polipéptido, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 4, en donde el resto de metionina en la posición 1 de la SEQ ID: 4 no está presente, en donde una cadena lateral de un primer resto de lisina del primer polipéptido está entrecruzada con un resto de una beta-alanina, y en donde un segundo resto de lisina del primer polipéptido está entrecruzado con un resto de ácido aspártico o a un resto de ácido glutámico del primer polipéptido; y
 - (b) un segundo polipéptido, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 6, en donde el resto de metionina en la posición 1 de la SEQ ID NO: 6 no está presente, en donde una cadena lateral de un resto de lisina del segundo polipéptido está entrecruzada con un resto de una beta-alanina, y en donde un segundo resto de lisina del segundo polipéptido está entrecruzado con un resto de ácido aspártico o a un resto de ácido glutámico del segundo polipéptido.
12. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el segundo polipéptido además comprende un resto de dehidroalanina.
13. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la composición es inmunogénica.
14. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la composición comprende una cantidad inmunológicamente efectiva del primer polipéptido y una cantidad inmunológicamente efectiva del segundo polipéptido.
15. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la composición está liofilizada.

16. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la composición además comprende un adyuvante.

17. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la composición además comprende hidróxido de aluminio.

18. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la composición no comprende además un adyuvante.

19. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la composición además comprende trehalosa.

20. La composición de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la composición además comprende polisorbato-80.
