



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 15-141.784

Solicitud de Patente de Invención titulada "EPÍTOPO ESPECÍFICO BETA-AMILOIDE OLIGOMÉRICO Y ANTICUERPOS"

Solicitante: THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

Nuestra Ref.:P2012/000114A

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (C.P.A.C.A), me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 64596, notificada por edicto desfijado el 22 de octubre de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1. Mediante escrito radicado ante la SIC el 19 de junio de 2015 se presentó la solicitud divisional de la solicitud de patente No. 12-173.790, titulada "EPÍTOPO ESPECÍFICO BETA-AMILOIDE OLIGOMÉRICO Y ANTICUERPOS", cuyo número de expediente corresponde a 15-141.784, en adelante simplemente referida como la invención, con un total de 14 reivindicaciones.

1.2. Mediante Resolución No. 64596, notificada por edicto desfijado el 22 de octubre de 2015, niega la solicitud divisional porque la materia reclamada corresponde a aquella presentada en los Capítulo Reivindicatorios de la solicitud parental radicados el bajo los números 12-173.790-00003-0000 y 12-173.790-00009-0000, para los cuales ya se había evaluado su patentabilidad. Adicionalmente, la SIC en la Resolución No. 64596 niega la invención por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución recurrida y se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1 a- El Despacho argumenta que la materia reclamada en la Reivindicación 1 de la presente divisional corresponde a la misma materia reclamada en las Reivindicaciones 1 y 6 del Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado junto a la respuesta al primer y único examen de fondo, así como en el Recurso de Reposición de la solicitud parental (Expediente No. 12-173.790). Particularmente, el Despacho utiliza tablas comparativas como se muestran en las páginas 1, 2 y 3 de la Resolución aquí recurrida.

b- i) En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado al momento de radicarse la presente solicitud divisional..

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

- se elimina la Reivindicación 6;
- se elimina el lenguaje alusivo a la configuración cíclica del epítopo y se reemplaza por "epítopo conformacional", se elimina el término abierto "comprende" por "que tiene" en las Reivindicaciones 1, 2, 4 y 5;
- se elimina la expresión "*en donde el epítopo que tiene SNK contiene como máximo 7 residuos de aminoácidos*" y se incluye la expresión "*y en donde el péptido cíclico es capaz de inducir una respuesta inmune específica anti-A β oligomérico*" en la Reivindicación 1 que encuentra soporte en la página 41, líneas 5 a 18 del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la expresión "*en donde la K (lisina) está expuesta al disolvente, en donde el epítopo corresponde a una región expuesta a disolvente, "región de nudillo" de acceso a anticuerpos del A β oligomérico, y en donde el péptido cíclico es capaz de inducir una respuesta inmune específica anti-A β oligomérico*" a la Reivindicación 2, que encuentra soporte en la página 41, líneas 5 a 18 y la página 12, líneas 17 a 31 y página 13, líneas 1 a 9 del Capítulo Descriptivo;

- se incluye la expresión “*en donde el anticuerpo se une con mayor afinidad a una forma oligomérica de A β que a una forma no-oligomérica de A β* ” a la Reivindicación 4, que encuentra soporte en la página 41, líneas 19 a 26 del Capítulo Descriptivo;
- se incluye la expresión “*en donde la K (lisina) está expuesta al disolvente y en donde el anticuerpo se une específicamente con mayor afinidad a una forma oligomérica de A β que a una forma no-oligomérica de A β* ” en la Reivindicación 5, la cual encuentra soporte en la página 12, líneas 17 a 31 y página 13, líneas 1 a 9 del Capítulo Descriptivo;
- se reemplaza el término “*conjugado*” por la expresión “*que además comprende un rotulador detectable*” en la Reivindicación 8;
- la nueva Reivindicación 9 corresponde a la antigua Reivindicación 11;
- se incluye la nueva Reivindicación 14 que encuentra soporte en las Reivindicaciones 1 y 2 originalmente presentadas en la solicitud parental No. 12-173.790;
- se agrega la nueva Reivindicación 16 que especifica el rotulador detectable que encuentra soporte en la página 20, líneas 1 a 24;
- se incluyen las nuevas Reivindicaciones 17 y 18 alusivas a un vehículo que prolonga la vida media, que encuentra soporte en la página 34, líneas 10 a 15, del Capítulo Descriptivo;
- todas las reivindicaciones fueron reenumeradas y se modificaron las relaciones de dependencia de acuerdo con todos los cambios anteriormente mencionados.

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, dichas modificaciones corresponden a una limitación de la materia reclamada.

ii) Ahora bien, me permito aclarar nuevamente que la presente invención reclama particularmente un péptido antigénico cíclico que comprende un epítipo conformacional que tiene una secuencia de aminoácidos de al menos SNK, en donde la K (lisina) está expuesta al disolvente en donde el epítipo corresponde a una región expuesta a disolvente, “región de nudillo” de acceso a anticuerpos del A β oligomérico, y en donde el péptido cíclico es capaz de inducir una respuesta inmune específica anti-A β oligomérico.

3.2. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2010/002251 (D1) y WO2010/010469 (D2).

El Despacho argumenta que D1 es el arte previo más cercano en tanto éste divulga un péptido cíclico contenido en un epítipo conformacional caracterizado por tener las secuencias que contienen SNK, tales como X₂X₃VGSNK (SEQ ID NO:2) o X₃VGSNKG (SEQ ID NO:3) (pág. 2, líneas 31 y 32, y la Reivindicación 1), anticuerpos monoclonales en contra de éste, composiciones y conjugados del mismo. Adicionalmente divulga un método para diagnóstico *in vitro*, empleando los anticuerpos para usarse en la enfermedad de Alzheimer. La diferencia entre la Reivindicación 1 y el péptido de D1 consiste en que el de la presente invención hace referencia a un epítipo de máximo 7 residuos de aminoácidos, pero no se encuentra evidencia de cómo esta diferencia le confiere un efecto técnico a los péptidos.

Por lo tanto, el problema técnico a resolver de la presente invención es formulado por el Despacho de la siguiente manera: *“cómo modificar el péptido cíclico conformacional derivado de la proteína Ab y variantes que se dan a conocer en el documento D1 para la formulación de composiciones ya sea de péptido cíclico modificado o de anticuerpo monoclonal específico, útiles en el diagnóstico y terapia de la enfermedad de Alzheimer”*.

Adicionalmente, D1 enseña que los péptidos allí divulgados son capaces de generar anticuerpos en títulos de 8000 dils (Figura 5a) y que también reconocen la isoforma Ab1-42 oligomérica humana empleando una concentración de 2.5 µM, y que el Ab comercial con una concentración de 50 µM, lo que sugiere la superioridad de lo ya divulgado en la técnica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Por su parte, D2 divulga los anticuerpos monoclonales 7C6, 7E5, 4D10 y 5F7 (Reivindicación 7 y la Figura 8) que reconocen de forma selectiva tanto la forma oligomérica truncada Ab (20-42) como la proteína oligomérica Aβ 1-42 directamente a partir de plasma humano (Figura 17) y selectivamente o con baja reactividad sobre la isoforma Aβ monomérica en fluido cerebrospinal humano. Dichos anticuerpos además poseen valores de su constante de disociación de 1×10^{-11} M (pág. 2, líneas 1 a 9), demostrando una alta afinidad.

Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia habría utilizado los péptidos que contienen un epítipo conformacional divulgado bien sea en D1 o D2 para llegar a la presente invención.

Adicionalmente, el Despacho agrega que la expresión *“donde la K (lisina) está expuesta a disolvente”* no se tuvo en cuenta en la comparación con el arte previo porque la exposición a disolventes es una consecuencia de la dinámica molecular del péptido cíclico, que puede ser

predicha por modelamiento de la conformación tridimensional de su estructura a partir su estructura primaria.

Finalmente, el Despacho agrega que aunque D1 y D2 no establecen que el péptido debe tener una secuencia de máximo 7 aminoácidos, los péptidos de D1 (SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3) tienen una longitud de 7 aminoácidos y ambos contienen la secuencia SNK.

b- Teniendo clara la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante, Guía de la SIC). La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto)¹.*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano a la presente invención en tanto da a conocer una vacuna útil para el tratamiento del Alzheimer que contiene un péptido cíclico, derivado de los aminoácidos 22 a 29 de Aβ.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

De acuerdo con los lineamientos establecidos por la SIC, me permito presentar el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la presente invención y las enseñanzas del documento del arte previo citado:

Características esenciales	D1
un péptido antigénico cíclico que comprende	Péptido cíclico derivado de Ab oligomérico (Pág. 2, líneas 31 y 32 y reiv 1; Pág. 25, reiv. 12)
un epítopo conformacional	<u>No menciona</u>
que tiene una secuencia de aminoácidos de al	Secuencia SNK, como: X2X3VGSNK

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134

menos SNK	(SEQ NO: 2) y X3VGSNKG (SEQ NO: 3) (Pág. 2, líneas 31 y 32 y Reiv. 1, Pág. 25, Reiv. 12)
en donde la K (lisina) <u>está expuesta a disolvente</u>	<u>protegida del disolvente (Pág. 16, líneas 9 a 13)</u>
en donde el epítipo corresponde a una región expuesta a disolvente, “región de nudillo” de acceso a anticuerpos del Aβ oligomérico, y	<u>No menciona</u>
en donde el péptido cíclico es capaz de inducir una respuesta inmune específica anti-Aβ oligomérico	<u>No menciona</u>

Con base en la tabla anterior, se puede concluir que aunque los péptidos de D1 efectivamente corresponden a péptidos cíclicos que contienen la secuencia SNK, éstos contienen la lisina (K) aislada del disolvente, contrario a la presente invención, en donde el hecho que dicho aminoácido esté aislado del disolvente es una característica estructural esencial de la presente invención. Adicionalmente, D1 no menciona un epítipo conformacional, ni tampoco que el epítipo corresponde a una región expuesta al disolvente, de nudillo, de acceso a anticuerpos del Aβ oligomérico ni tampoco que el péptido cíclico es capaz de inducir una respuesta inmune específica anti-Aβ oligomérico.

Adicionalmente, el Despacho señala que “D1 refiere que estos péptidos son capaces de generar títulos de anticuerpos de hasta 8000 dils (Fig. 5a) y por otra parte son capaces de reconocer la isoforma Ab 1-42 oligomérica humana empleando una concentración de tan sólo 2,5 µM (Pág. 19, línea 7) (los valores de concentración para ésta misma proteína no son referidos en la solicitud y como único referente los de Ab 1-40 comercial son empleados a concentración de 50µM o más) con títulos incluso superiores a 1000 a una densidad óptica (D.O) de 3.0 (mediante ELISA), respecto a la isoforma lineal, ya que para ésta última se obtuvieron valores de D.O inferiores a 1.0 a una dilución 1/150 de anticuerpo (Fig. 4a)”². En este punto me permito aclarar nuevamente que las reivindicaciones ahora contienen las expresiones “en donde el péptido cíclico es capaz de inducir una respuesta inmune específica anti-Aβ oligomérico” y “en donde el anticuerpo se une con mayor afinidad a una forma oligomérica de Aβ que a una forma no-oligomérica de Aβ”. En este sentido, la presente invención se diferencia de D1 en una forma adicional que, como se demuestra en el Ejemplo 2 de D1, los anticuerpos presentaron una reacción cruzada *in vitro* con oligómeros Aβ (1-42) [Figura 4 o 5] y con fibrillas Aβ (1-42).

² Resolución No. 64596, notificada por edicto desfijado el 22 de octubre de 2015, pág. 6, penúltimo párrafo

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Teniendo en cuenta las diferencias entre la presente invención y el arte previo expuestas en el punto anterior, me permito llamar la atención del Despacho sobre las Figuras 6 y 7 que muestran datos para el anticuerpo 5E7, en donde se demuestra que la mayor afinidad es por los oligómeros A β (1-42) a pesar que tanto 5R7 y 5D8 se unen al péptido cíclico.

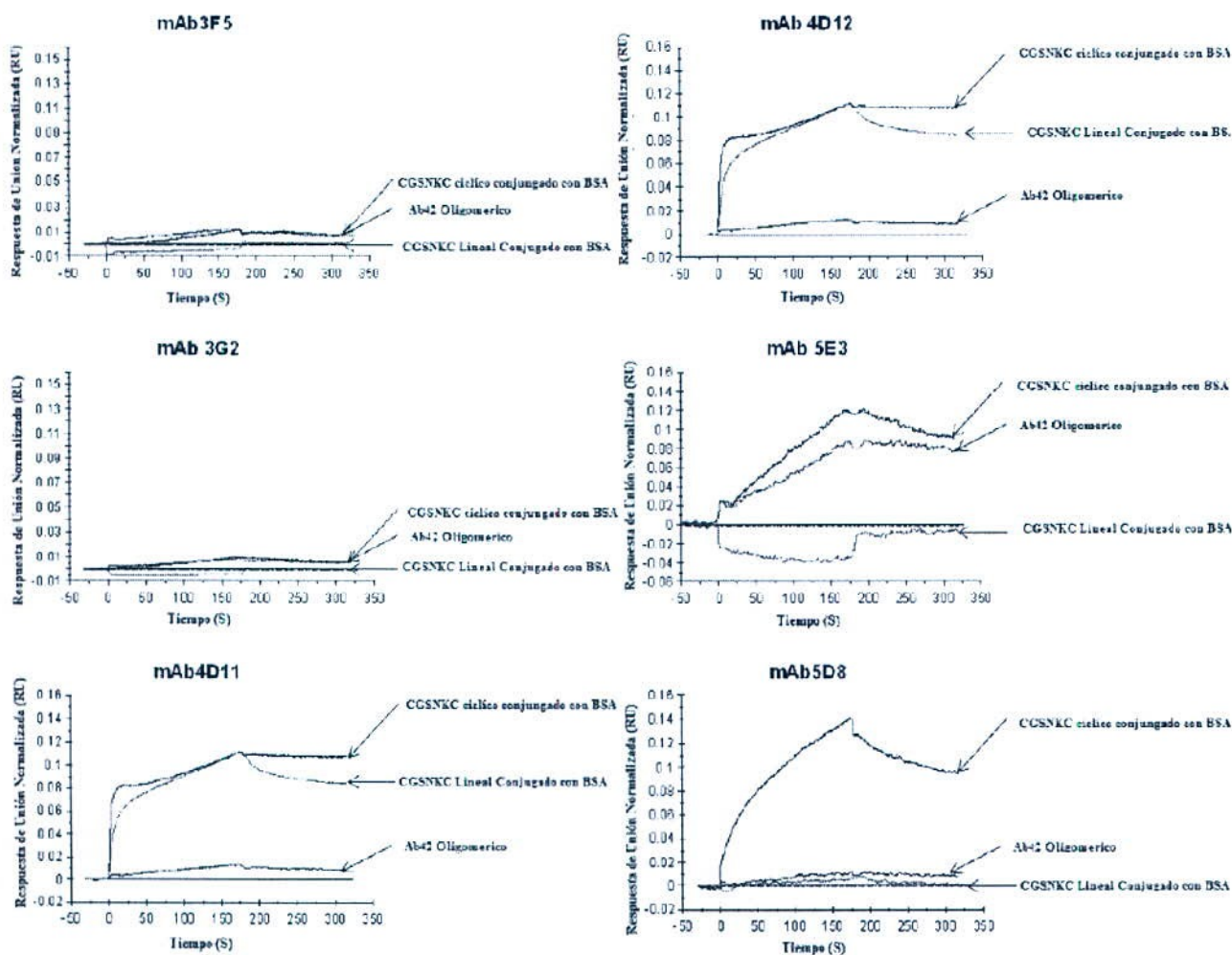


Figura 6. Resultados de los traslapes de sensorgramas 20 Biacore™ que muestra la unión de péptidos lineales o cíclicos conjugados por BSA que comprenden el epítipo SNK a anticuerpos monoclonales lineales (3F5, 3G2), cíclicos (5E3, 5D8) e intermedios específicos (4D11 4D12) y la reactividad de estos anticuerpos con oligómeros A 1-42 sintéticos.

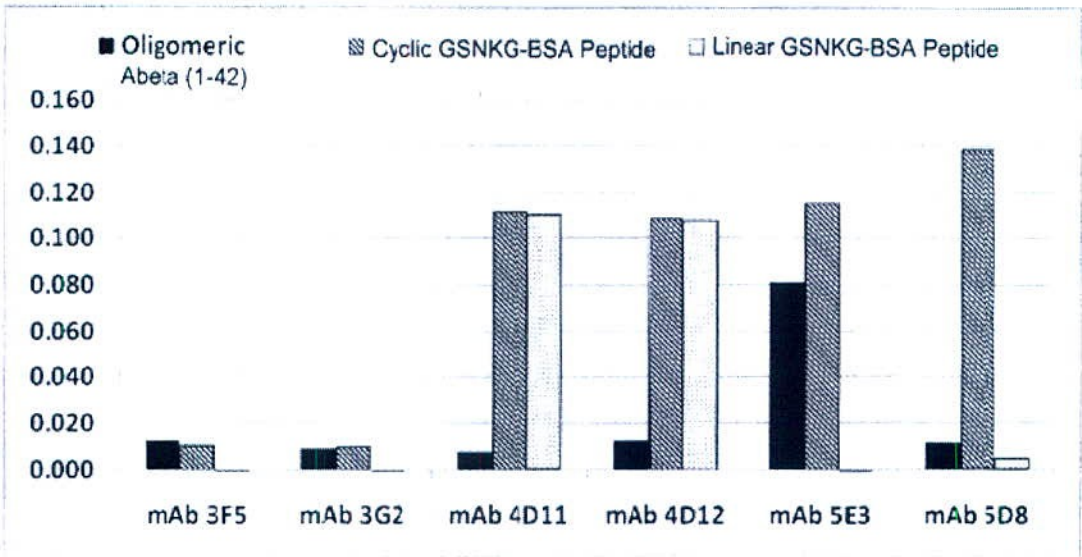


Figura 7. Resultados de Biacore™ sensograma. Superposiciones que muestran la unión de péptidos lineales o cíclicos conjugados por BSA que comprende el epítipo SNK a anticuerpos monoclonales lineales (3F5, 3G2), cíclicos (5E3, 5D8) e intermedios específicos (4D11 4D12), y la reactividad de estos anticuerpos con los oligómeros sintéticos A1-42.

Adicionalmente, me permito llamar la atención del Despacho sobre los resultados de la Figura 8 en donde se demuestra un epítipo conformacionalmente limitado y accesible en los oligómeros Aβ que son titulables, resultado consistente con una interacción auténtica inmunológica del tipo antígeno-anticuerpo. Por consiguiente, los análisis Biacore demuestran que el péptido cíclico GSNK y el oligómero Aβ(1-42) presentan una firma molecular, el epítipo conformacional que es identificado por el mAb 5E3 que es sensible a la conformación.

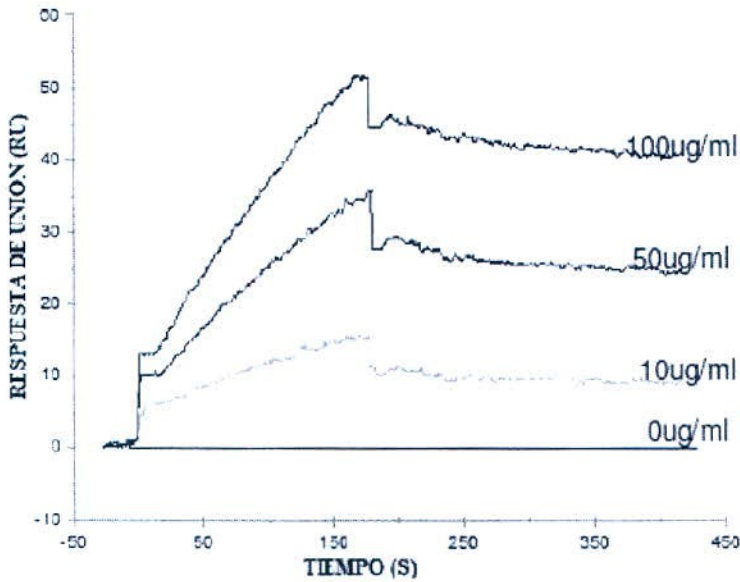


Figura 8. Resultados del análisis Biacore™ que 30 muestra la unión a oligómeros sintéticos A 1-42 al anticuerpo monoclonal cíclico 5E3 a concentraciones variables.

El Ejemplo 5 ilustra el anticuerpo 5E3 dirigido hacia el epítipo conformacionalmente restringido Aβ, que demuestra ser protector en contra de formas oligoméricas de Aβ. El anticuerpo 5E3

mostró no ser protector frente a la forma lineal de A β . Por consiguiente, los resultados indican la especificidad conformacional del anticuerpo 5E3.

Adicionalmente, me permito señalar que la Figura 14 muestra la capacidad del anticuerpo 5E3 para retrasar la agregación de monómero A en la forma tóxica de oligómero A. El cambio en la intensidad SLS indicado por la flecha corresponde a la contribución del anticuerpo 5E3 a la intensidad dispersada. La Figura 14 ilustra que la incubación con anticuerpo 5E3 resulta en un retraso significativo en formación de oligómeros A. Este efecto inhibitor sobre la olimerización es de apoyo de un papel terapéutico para el anticuerpo 5E3, anticuerpos humanizados y quiméricos relacionados con el mismo, y para el epítipo novedoso de conformación mismo, por ejemplo en una composición de vacuna.

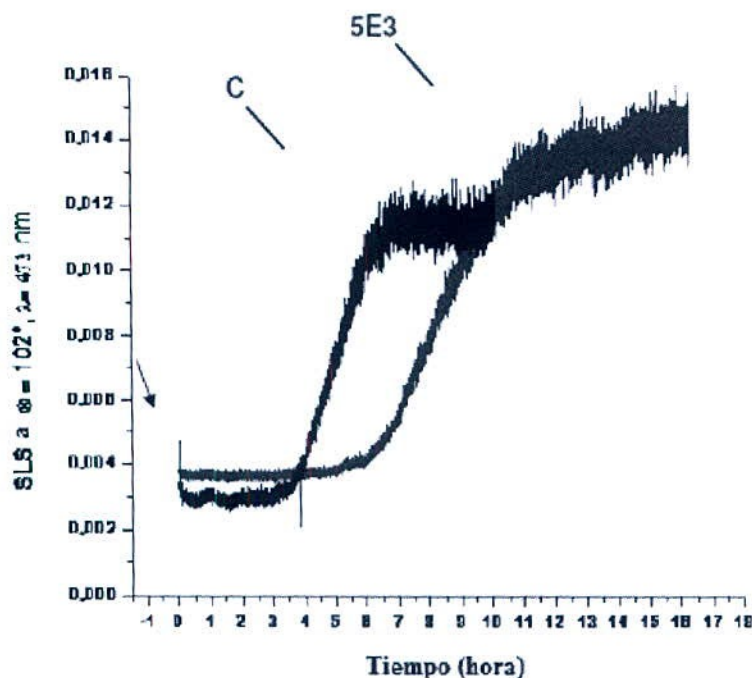


Figura 14. Resultados de experimentos de dispersión de luz estática para probar la polimerización A en presencia ("5E3") o ausencia ("C") de anticuerpos 5E3

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Con base en todo lo anteriormente mencionado respecto al arte previo, el problema técnico de la presente invención, tal como se propone en el Capítulo Descriptivo de esta solicitud, radica en la necesidad de proporcionar un epítipo específico de la enfermedad que sea exclusivo para especies moleculares oligoméricas A β .

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Evidentemente, el arte previo citado por la SIC no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle inequívocamente la presente invención. Particularmente me permito aclarar que la presente invención va en contravía de las enseñanzas del arte previo en cuanto al residuo lisina y su posición particular dentro de la estructura terciaria. Me permito adjuntar al presente Recurso de Reposición el Anexo A que ilustra cómo a pesar que la secuencia $G^{25}S^{26}N^{27}K^{28}G^{29}$ primaria (tal y como se numera en el panel izquierdo del apéndice), las estructuras secundarias que comprenden el epítipo conformacional son diferentes entre las fibrillas $A\beta$ y los oligómeros $A\beta$. La sección izquierda del Apéndice A es tomada de la Figura 4 del artículo “3D structure of Alzheimer's amyloid- (1-42) fibrils”³ por Lührs *et. al.* y la sección derecha es tomada de la Figura 4 de la presente invención. En el artículo de Lührs menciona en la página 17342 que “*las medidas de intercambio amida-hidrógeno, mutagénesis en parejas, unión a tioflavina T y microscopía de crioelectrón de alta resolución determinan la estructura 3D de $A\beta$ (1-42) como fibrillas*” (mi traducción). Así como se muestra en el Apéndice A, Lührs *et al.* predicen que la lisina (K) en posición 28 de $A\beta$ (1-42) (K28) está orientada hacia el interior de la fibrilla $A\beta$. Adicionalmente, y como se muestra en la página 12, líneas 17 a 31 que:

“La captura de imágenes de modelado de la dinámica molecular de un péptido cíclico unido a disulfuro que comprende los residuos 25-29 (CGSNKGC) se llevó a cabo; cisteínas no nativas se añadieron para el enlace de disulfuro. Esta modelación revela que la cadena lateral de la lisina 28 está orientada externamente tal como se muestra en la Figura 4, en contraste con la cadena lateral de la lisina internamente orientada 28 citada en la referencia de Lurs (2005) y Rauk (2008). El sorprendente descubrimiento de la orientación hacia el exterior del residuo de lisina 28 es consistente con la alta inmunogenicidad de este péptido cíclico que comprende los residuos 25-29 (CGSNKGC), el lado de la lisina es expuesto a disolvente, grande y cargado a través de un grupo E-amino. Los anticuerpos dirigidos a un epítipo de ciclo conformacional que comprende al menos los residuos de SNK se han mostrado en los siguientes ejemplos para neutralizar eficazmente la toxicidad de oligómeros $A\beta$, véase por ejemplo la Figura 11. El sorprendente descubrimiento de la orientación hacia el exterior del residuo de lisina 28 es también coherente con auténticos oligómeros $A\beta$ que presentan también una orientación similar de cadena

³ T. Lührs *et al.*, “3D Structure of Alzheimer's Amyloid- (1-42) Fibrils,” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, no. 48 (November 29, 2005): 17342–47, doi:10.1073/pnas.0506723102.

lateral de lisina en el disolvente en una manera accesible a anticuerpos." (subrayado fuera de texto)

Adicionalmente, D1 describe que la conformación de las fibrillas A β que es consistente con las enseñanzas de Lührs et al. (ver por ejemplo D1, Figuras 1A, 1B y 1C). Particularmente, en D1 se nota especialmente que el residuo de lisina K²⁸ está aislado y protegido del disolvente, como se muestra en la página 16, y como mencioné en el ítem B del método problema solución.

Además, me gustaría aclarar que los anticuerpos usualmente se unen a epítopos lineales de por lo menos 5 aminoácidos de longitud. Por lo tanto, con respecto a las secuencias S²⁶N²⁷K²⁸ (Reivindicaciones 1 y 4) así como G²⁵S²⁶N²⁷K²⁸G²⁹ (Reivindicaciones 2 y 5), la lisina expuesta al disolvente K²⁸ de cadena esperaría estar involucrada en la unión del anticuerpo al epítipo sin evidencia de lo contrario. En contraste con las fibrillas A β descritas en D1, la lisina K²⁸, que está aislada y protegida forma un puente salino con el ácido aspártico (D²³) (Lührs et al. Página 17345), por lo que no se estaría involucrando en la unión al anticuerpo de la misma manera.

Sorprendentemente, la SIC, sin tener evidencia técnica respecto a la lisina del antígeno asevera lo siguiente en la Resolución aquí recurrida (pág. 7):

Es oportuno aclarar que, la expresión "*donde la K (lisina) está expuesta a disolvente*" no se tuvo en cuenta en la tabla comparativa porque la exposición a disolventes es una consecuencia de la dinámica molecular del péptido cíclico, la cual puede ser predicha por modelamiento de la conformación tridimensional de su estructura primaria, es decir, de su secuencia de aminoácidos, y por consiguiente, no corresponde a una característica técnica del objeto reclamado.

Es decir, la SIC asevera que "*la exposición a disolventes es una consecuencia de la dinámica molecular del péptido cíclico, la cual puede ser predicha por modelamiento de la conformación tridimensional de su estructura primaria, es decir, de su secuencia de aminoácidos*" (subrayada y negrilla fuera de texto) sin evidencia técnica ni científica que soporte tales aseveraciones completamente técnicas. Por el contrario, adjunto al presente Recurso se encuentra el Anexo A, que evidencia que no siempre la estructura tridimensional puede ser predicha por modelamiento de la estructura primaria, y que dos péptidos con la misma estructura primaria pueden tener diferentes estructuras tridimensionales. En el presente caso, se demuestra mediante el Anexo A que la lisina (K) expuesta en disolvente es una característica técnica estructural esencial del antígeno de la presente invención, por lo que solicito respetuosamente esa característica técnica sea tomada en cuenta para analizar la patentabilidad de la presente invención y para su comparación con el arte previo relevante citado por el Despacho.

ii) Ahora bien, habiendo analizado la característica técnica estructural esencial del antígeno de la presente invención, de acuerdo con la Guía de la SIC "*Esta etapa*

consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva" (subrayado y énfasis fuera de texto).

Así las cosas, D2 se refiere al oligómero Aβ (X-38...43) de alto peso molecular que no se encuentra relacionado con los antígenos de la presente invención. Particularmente, dicho oligómero ni siquiera es cíclico.

Así, resulta notable que en el momento de la realización de la Resolución aquí recurrida, la SIC no se rigió por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que éste debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los péptidos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen.

De aceptar el estándar de nivel inventivo de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de los péptidos aquí reclamados es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna⁴.

La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los péptidos aquí reclamados, ni mucho menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente. Por el contrario, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente

⁴ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

versada en la materia no tendría un punto de partida para desarrollar los péptidos cíclicos de la presente invención ya que, tal y como lo mencioné anteriormente, no existe divulgación explícita en el D1 o D2 sobre la posición expuesta al disolvente de la lisina. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia estaría persuadida a modificar la estructura de los péptidos de D1 a una forma no cíclica como los divulgados en D2.

v) Adicionalmente, me permito señalar que en el análisis de patentabilidad realizado, la SIC aparentemente se limita a señalar que el arte previo citado divulga un péptido cíclico y uno lineal, simplemente señalando que los péptidos cíclicos de la invención se obtendrían fácilmente con las enseñanzas allí descritas. Sin embargo, parece olvidar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que el péptido cíclico con la lisina expuesta al disolvente de la invención existe y proporciona la actividad biológica mencionada. Esta aproximación propuesta por la SIC conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes.

De hecho, de mantener las objeciones contra el nivel inventivo de los anticuerpos aquí reclamados, solicito respetuosamente que la Examinadora conteste las siguientes preguntas:

- ¿Cómo es posible predecir la lisina expuesta al disolvente de la presente invención, tal y como están definida dentro del péptido cíclico a partir de las enseñanzas de D1 o D2?
- ¿Cómo es posible que partiendo de un arte previo que divulga una estructura en donde la lisina está aislada y protegida del disolvente va a llegar a lo aquí reclamado sin necesidad de experimentación?
- ¿Cómo con la práctica rutinaria de la persona medianamente versada en la materia llegaría a la invención únicamente a partir de D1 y D2, sus estructura con la lisina expuesta al disolvente específica?
- ¿Bajo qué parámetros de simulación 3D (modelo base, tolerancia, paso en la optimización, consideración de interacciones de segundo y tercer orden), como menciona la SIC, se podría esperar que la lisina estuviese expuesta al disolvente y no en cualquier otra sección del péptido?

En este orden de ideas, es evidente que la SIC olvida lo estipulado por la Guía de la SIC *“Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se*

podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.”⁵.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, ni la actividad de los péptidos cíclicos de la invención ni su estructura habrían podido ser previstos a partir de la información aportada por D1 o D2.

4. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que esta solicitud se encuentra concedida en la Oficina de Patentes de Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, en la que se ha reconocido la novedad y nivel inventivo. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

6. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

⁵ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 2.13.6.3, página 137.

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo A.
- Recibo de pago por modificaciones voluntarias.
- Recibo de pago por la tasa correspondiente a 7 reivindicaciones adicionales.

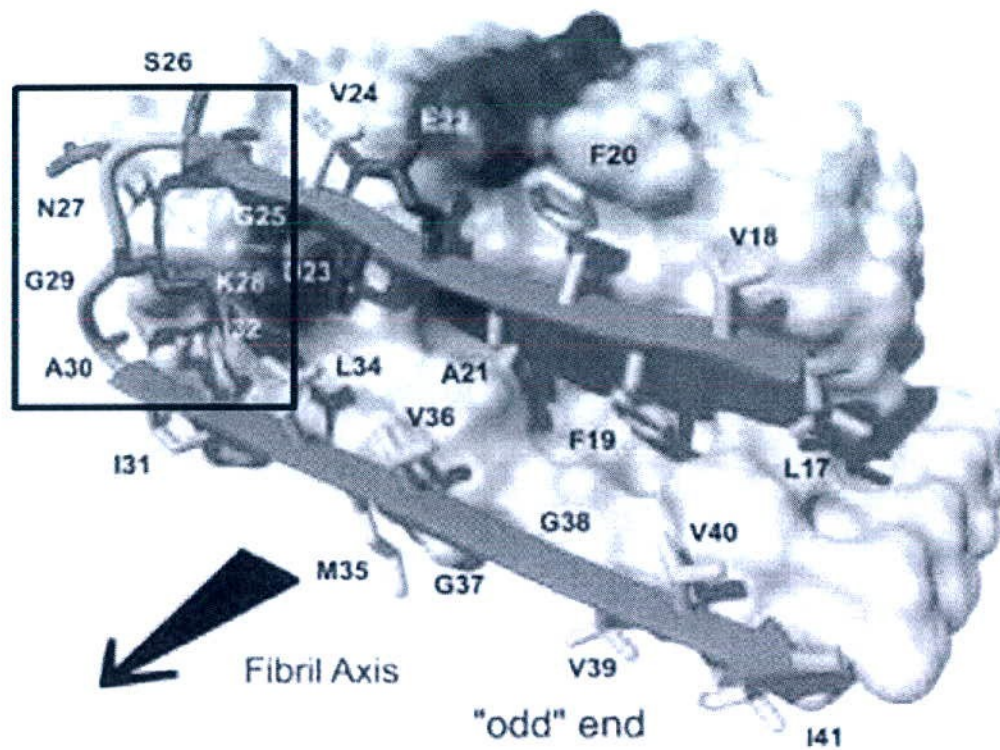
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Recurso de Reposición)

1. Un péptido antigénico cíclico que comprende epítipo conformacional que tiene una secuencia de aminoácidos de al menos SNK, en donde la K (lisina) está expuesta a disolvente en donde el epítipo corresponde a una región expuesta a disolvente, de nudillo de acceso a anticuerpos del A β oligomérico, y en donde el péptido cíclico es capaz de inducir una respuesta inmune específica anti-A β oligomérico.
2. El péptido antigénico de la Reivindicación 1 que comprende un epítipo conformacional que tiene una secuencia de aminoácidos que corresponde a la SEQ ID NO: 1, en donde la K (lisina) está expuesta al disolvente, en donde el epítipo corresponde a una región expuesta a disolvente, de nudillo de acceso a anticuerpos del A β oligomérico, y en donde el péptido cíclico es capaz de inducir una respuesta inmune específica anti-A β oligomérico.
3. El péptido antigénico de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde la región expuesta a disolvente, de nudillo de acceso a anticuerpos del A β oligomérico corresponde a los residuos 25 a 29 del A β oligomérico (1-40) o del A β oligomérico (1-42).
4. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a un epítipo conformacional presente en un péptido antigénico cíclico de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene una configuración cíclica que tiene una secuencia de aminoácidos de al menos SNK, en donde la K (lisina) está expuesta a disolvente, y en donde el anticuerpo se une con mayor afinidad a una forma oligomérica de A β que a una forma no-oligomérica de A β .
5. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a un epítipo conformacional presente en un péptido antigénico cíclico de acuerdo con la Reivindicación 2 que tiene una configuración cíclica que tiene la secuencia de aminoácidos que corresponde a la SEQ ID NO: 1, en donde la K (lisina) está expuesta al disolvente y en donde el anticuerpo se une específicamente con mayor afinidad a una forma oligomérica de A β que a una forma no-oligomérica de A β .
6. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 5, en donde el anticuerpo es monoclonal.

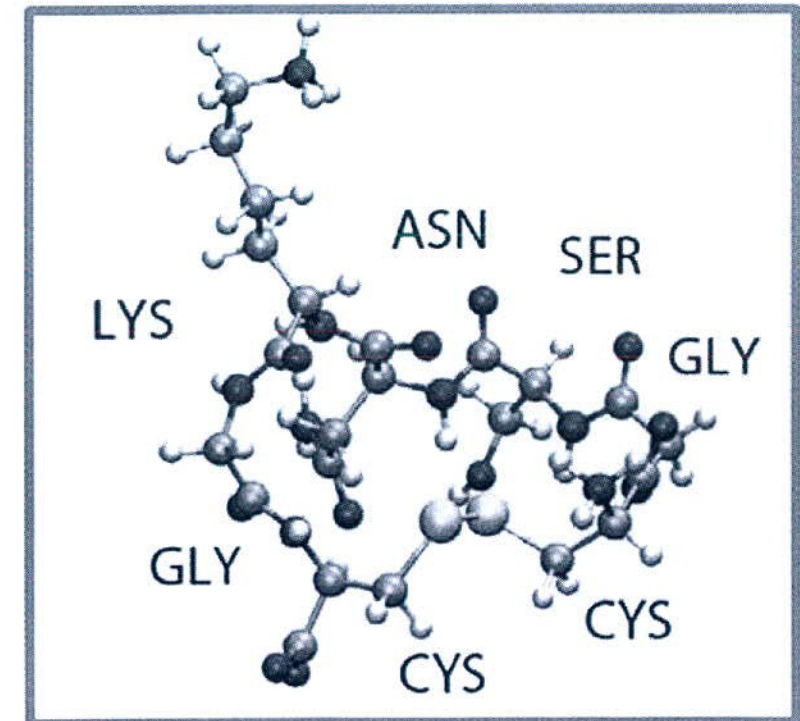
7. El anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, en donde el anticuerpo es humanizado.
8. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7 que además comprende un rotulador detectable.
9. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición de vacuna anti-oligomérica que comprende el péptido antigénico cíclico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
11. Un kit que comprende al anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7, e instrucciones para su uso.
12. El kit de la Reivindicación 11 que además comprende uno o más agentes de detección.
13. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo aislado de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7.
14. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7, en donde el epítipo corresponde a un anticuerpo expuesto al disolvente, de nudillo de acceso a anticuerpos del A β oligomérico.
15. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7 en donde el rotulador detectable se selecciona del grupo que consiste de un compuesto radio-opaco, un radioisótopo, un fluoróforo, un cromóforo, una enzima, un ion metálico y cualquier combinación de éstos.
16. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7 que está enlazado a un vehículo prolongador de vida media.
17. El anticuerpo de la Reivindicación 16, en donde el vehículo prolongador de vida media se selecciona del grupo que consiste en un dominio Fc, glicol de polietileno (PEG), dextrano y cualquier combinación de éstos.

Anexo A

Lührs T et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(48):17342-7.



Aβ fibril structure
-stable
-insoluble



Oligomeric Aβ mimic