

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un inhibidor de IL-18 o uno de sus fragmentos activos, en donde dicho inhibidor de IL-18 es IL-18BP que comprende variantes de delección de N-terminal y/o C-terminal, que están presentes en una cantidad de menos del 30%;
en donde dichas variantes de delección comprenden deleciones de entre 1 y 5 residuos de aminoácidos en el extremo C-terminal de la IL-18BP y/o entre 1 y 30 residuos de aminoácidos en el extremo N terminal de la IL-18BP;
en donde dicha IL-18BP es IL-18BP humana y en donde dicha IL-18BP humana se selecciona de la isoforma a, b, c y d de la IL-18BP humana, en donde la isoforma a de IL-18BP es como se muestra en la SEQ ID NO: 7, isoforma b es como se muestra en la SEQ ID NO: 338, isoforma c es como se muestra en la SEC ID NO: 389 o isoforma d es como se muestra en la SEQ ID NO: 390.
2. La composición de la reivindicación 1, que comprende un inhibidor de IL-18 en una cantidad entre 0,5 mg y 600 mg de IL-18BP.
3. Un método *in vitro* para cuantificar el nivel de IL-18 libre en fluidos corporales que comprende las etapas de:
 - a) poner una muestra de líquido corporal que se sospecha contiene IL-18 libre en contacto con la composición de la reivindicación 1, que se une específicamente a IL-18 libre, pero no a IL-18 hallada en un complejo y funciona como la molécula de captura para IL-18 libre;
 - b) permitir que IL-18BP se una a IL-18 libre;
 - c) detectar la unión de IL-18BP y determinar la cantidad de IL-18 libre en la muestra.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-AB2 BIO SA.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROTEÍNA INHIBIDORA DE IL-18 (IL-18BP) EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS".-Clase G01N 33/48.-Expediente número NC2017/0008940.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación por fijación en línea el 20 de marzo de 2019.

2. Con el fin de dar respuesta al Oficio N° **1284** emitido por la División de Nuevas Creaciones, me permito presentar los siguientes comentarios y modificaciones en relación con los requerimientos y objeciones formulados por ese Despacho:

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primer lugar, el Examinador asegura que el título "PROTEÍNA DE UNIÓN DE IL-18 (IL-18BP) Y ANTICUERPOS EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS" no se relaciona debidamente con el objeto de la solicitud. Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la presente solicitud, de tal manera que se lee como sigue:

"PROTEÍNA INHIBIDORA DE IL-18 (IL-18BP) EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS"

Basados en lo anterior, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera más clara y puntual el objeto de la solicitud y por consiguiente supera completamente la objeción presentada por el Examinador a este respecto.

4. **REIVINDICACIONES.**

4.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Por otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado** que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Reivindicación 1:** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual ahora reclama una composición que comprende un inhibidor de IL-18 (IL-18BP) caracterizado por las delecciones específicas que presenta. Adicionalmente, se eliminaron términos imprecisos y referencias a figuras en la descripción. Esta modificación tiene sustento en las páginas 34, 36 y 37 de la descripción.
- ✓ **Reivindicación 2:** Tiene como base la reivindicación 2 actualmente presentada, donde ahora reclama una composición que comprende el inhibidor de IL-18 en una cantidad determinada. Esta modificación tiene sustento en la página 38 de la descripción.
- ✓ **Reivindicación 3:** Tiene como base la reivindicación 3 actualmente presentada, la cual ahora hace referencia a la composición reclamada en la reivindicación 1 en la etapa (a) del método reclamado. Esta modificación tiene sustento en la página 58 y 59 de la descripción.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **3 reivindicaciones**, las cuales cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción y se refieren de manera más clara y concisa a la composición que comprende un inhibidor de IL-18, objeto de la presente solicitud.

4.2. Objeciones al capítulo reivindicatorio

Ahora bien, con respecto al capítulo reivindicatorio de la solicitud, el Examinador presenta las siguientes objeciones:

- ➔ El Examinador asegura que la reivindicación 2 no es concisa ya que emplea las expresiones "*particularmente entre 0.5 mg y 600 mg de IL-18BP (...)*", "*particularmente entre 10 y 20 mg, particularmente entre 20 y 40 mg (...)*", las cuales no son limitativas y hacen opcional la característica descrita.
- ➔ Adicionalmente, el Examinador afirma que la reivindicación 2 no es clara porque define la composición reclamada en términos de "*una dosis única comprende entre 0,5 mg y 600 mg de IL-18BP, particularmente entre 10 mg y 600 mg de IL-18BP (...)*", lo cual podría ser entendido como un régimen de dosificación, es decir, una

excepción de patentabilidad según lo establecido en el artículo 20 literal (d) de la Decisión Andina 486/2000.

Con respecto a lo anterior, me permito aclarar que la reivindicación 2 ha sido modificada, de tal manera que ahora se limita a reclamar la composición descrita en la reivindicación 1 que comprende un inhibidor de IL-18 en una cantidad entre 0,5 mg y 600 mg, por lo que esta reivindicación es totalmente clara y se refiere enteramente a materia susceptible de patentabilidad, superando así las objeciones interpuestas por el Examinador.

5. NO ES UNA INVENCION.

Por otro lado, el Examinador afirma que la materia reclamada en la reivindicación 1 no se considera una invención ya que se refiere a la isoforma a, b, c y d de la IL-18BP humana. De esta forma, el Examinador establece que las SEQ ID NO: 7 y 389 que se incluyen en esta reivindicación corresponden a las isoformas a y c maduras de la IL-18BP, las cuales se pueden generar naturalmente durante el procesamiento de la vía secretora en células mononucleares, correspondiendo así a material biológico existente en la naturaleza, lo cual es una excepción de patentabilidad.

Adicionalmente, el Examinador señala que la reivindicación 1 carece de claridad y concisión ya que reclama un inhibidor que está definido en términos de una composición, además de incluir términos no limitativos y referencias a figuras en la descripción, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Frente a estas afirmaciones, me permito aclarar que la reivindicación 1 ha sido modificada, de tal forma que ahora reclama una composición que comprende una isoforma de IL-18BP claramente definida por sus SEQ ID NO, la cual se caracteriza porque comprende variantes de delección entre 1 y 5 residuos de aminoácidos en el extremo C-terminal de la IL-18BP y/o entre 1 y 30 residuos de aminoácidos en el extremo N terminal de la IL-18BP, en una cantidad entre el 0,01% y el 30%.

De esta manera, la invención reclamada en la reivindicación 1 no corresponde a una excepción de patentabilidad ya que es una composición farmacéutica que comprende una proteína caracterizada por unas variantes de delección específicas, de tal manera que **esta invención no corresponde a material biológico existente en la naturaleza** y, en consecuencia, cumple a cabalidad con lo establecido en el artículo 15 literal (b) de la Decisión Andina 486/2000.

Adicionalmente, me permito señalar que en la modificación realizada a la reivindicación 1 se eliminaron los términos imprecisos y las referencias a figuras en la descripción, de tal forma que esta reivindicación es totalmente clara y concisa. Por lo

tanto, solicito amablemente a ese Despacho retirar las objeciones presentadas con respecto a esta reivindicación.

6. **NOVEDAD.**

En cuanto a la novedad de la solicitud, el Examinador considera que las características técnicas esenciales de la reivindicación 2 ya están anticipadas por el documento US/2005/0064541 (**D1**), en vista de que divulga composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que comprenden entre 0.5, 1.0, 3.0 y 10 mg/kg de peso corporal de IL-18BP de SEQ ID NO: 2, la cual es 100% idéntica a la SEQ ID NO:7 que se menciona en la reivindicación 1, y en consecuencia, no sería novedosa.

Frente a esta objeción, me permito aclarar que la invención reclamada en la reivindicación 2 es novedosa frente al documento D1 citado por el Examinador, en vista de los siguientes argumentos:

En primer lugar, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde ahora se reclama una composición que comprende un inhibidor de IL-18 o uno de sus fragmentos activos, en donde dicho inhibidor es IL-18BP humana que comprende delecciones de entre 1 y 5 residuos de aminoácidos en el extremo C-terminal de la IL-18BP y/o entre 1 y 30 residuos de aminoácidos en el extremo N terminal de la IL-18BP. De esta forma, la reivindicación 2 ahora reclama la composición descrita en la reivindicación 1 que comprende una cantidad entre 0,5 mg y 600 mg de IL-18BP.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que el documento D1 no menciona una composición que comprende IL-18BP el cual se caracteriza porque **comprende delecciones de entre 1 y 5 residuos de aminoácidos en el extremo C-terminal de la IL-18BP y/o entre 1 y 30 residuos de aminoácidos en el extremo N terminal de la IL-18BP**.

En consecuencia, de ninguna forma las enseñanzas del documento D1 anticipan todas las características técnicas de la invención reclamada en la reivindicación 2, por lo tanto, la composición reclamada es novedosa frente al estado del arte citado por el Examinador.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486/2000.

7. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Examinador cuestiona el nivel inventivo del método reclamado en la reivindicación 3 con base en las enseñanzas de los documentos US/2005/0064541 (**D1**), WO/2004/101617 (**D2**) y WO/2012/085015 (**D3**).

En este sentido, el Examinador establece que el documento D3 es el estado de la técnica más cercano a la invención de la reivindicación 3, en vista de que divulga un método para detectar y/o medir IL-18 libre en fluidos corporales, el cual permite discriminar entre IL-18 que está unida a IL-18BP e IL-18 libre.

Adicionalmente, el Examinador afirma que la diferencia entre la presente solicitud y el documento D1 consiste en que la molécula de unión empleada en el método reclamado es la proteína de unión a interleuquina-18 humana (IL-18BP) isoforma (a) caracterizada por la SEQ ID NO: 7, donde además menciona que su efecto técnico consiste en la afinidad de unión de la IL-18BP por la IL-18 libre.

Sin embargo, el Examinador asegura que los documentos D1 y D2 ya divulgan un inhibidor de IL-18 que consiste en la isoforma a de la IL-18BP, de manera que, según su criterio, sería obvio incluir el inhibidor divulgado en los documentos D1 y D2 en el método del documento D3 y así llegar al objeto de la presente invención, de tal forma que el método reclamado en la reivindicación 3 carecería de nivel inventivo.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito mencionar que, contrario a lo que afirma el Examinador, una persona normalmente versada en la materia no consideraría obvio combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 junto con las del documento D3 para llegar al método reclamado en la reivindicación 3, con base en los siguientes argumentos:

En primer lugar, me permito aclarar que el documento D3 va dirigido a un anticuerpo para IL-18 que inhibe la unión de IL-18 a uno o ambos de IL-18R e IL-18BP, reduciendo así la actividad de IL-18.

En este sentido, el anticuerpo divulgado en el documento D3 se une a IL-18, inhibiendo así la unión de IL-18BP a IL-18. Los miembros de unión descritos en D3 pueden inhibir la unión de IL-18 a IL-18 receptor (IL-18R) y/o IL-18BP. Por ejemplo, los miembros de unión pueden competir por la unión a IL-18BP, por ejemplo, IL-18BP isoforma a.

Por otro lado, la reivindicación 3 va dirigida a un método *in vitro* para cuantificar el nivel de IL-18 libre en fluidos corporales, que comprende poner una muestra de líquido corporal a analizar en contacto con la composición de la reivindicación 1, la cual está

caracterizada porque comprende IL-18BP humana que comprende delecciones de entre 1 y 5 residuos de aminoácidos en el extremo C-terminal de la IL-18BP y/o entre 1 y 30 residuos de aminoácidos en el extremo N terminal de la IL-18BP.

En este sentido, se puede identificar que el método de la reivindicación 3 difiere sustancialmente del método descrito en D1 en vista de que:

- D3 emplea un **anticuerpo** para medir la IL-18 libre en fluidos corporales, mientras que el método de la solicitud emplea una **composición de IL-18BP** con características específicas. De hecho, cabe resaltar que el anticuerpo de D3 inhibe la unión de IL-18BP a IL-18.
- D3 no sugiere ni motiva el emplear una solución que comprenda IL-18BP humana con las delecciones específicas reclamadas dentro del método que describe para cuantificar IL-18BP libre, en vista de que este documento va dirigido a un anticuerpo que inhibe la unión de IL-18BP a IL-18.

Ahora bien, el Examinador menciona que tanto D1 como D2 divulgan composiciones que comprenden IL-18BP, por lo que él considera obvio obtener el método reclamado en la reivindicación 3 al combinar las enseñanzas de estos documentos con D3, sin embargo:

- Los documentos D1 y D2 no mencionan ni sugieren dentro de sus enseñanzas un método que permita la cuantificación de IL-18 presente en una muestra, mucho menos de IL-18 en su forma libre.
- Ninguno de los documentos D1 y D2 divulgan una composición farmacéutica que comprenda las delecciones específicas que comprende el inhibidor de IL-18 que conforma la composición empleada en el método reclamado en la reivindicación 3.

En consecuencia, una persona versada en la materia no se vería motivada por las enseñanzas del documento D3 a emplear una composición que comprenda IL-18BP, en vista de que este documento va dirigido a anticuerpos que compiten con esta proteína, por lo que contrario a lo que establece el Examinador, no sería obvio.

De igual manera, incluso si un experto en la técnica decidiera tomar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 en conjunto con D3 para desarrollar un método que le permita cuantificar IL-18 libre presente en una muestra, ninguno de estos 3 documentos permitiría obtener de forma obvia la composición que comprende IL-18BP con las delecciones específicas mencionadas que se emplea en el método reclamado. De esta forma, los documentos citados por el Examinador, solos o en combinación, no permitirían que una persona versada en la materia obtenga el método que se reclama en la solicitud.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial es totalmente claro y cuenta con pleno soporte en la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos del arte previo citados, se estableció de manera incontrovertible que la composición que comprende IL-18BP con variantes de delección de N-terminal y/o C-terminal reclamada en la presente solicitud es novedosa, del mismo modo que se estableció que el método in vitro para cuantificar el nivel de IL-18 libre en fluidos corporales es inventivo y de ninguna manera sería obvio a partir de las enseñanzas del arte previo, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones del capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **1284**.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de la **página 203** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, conformado por **3 reivindicaciones**.

11. Adicionalmente, informamos que el pago por concepto del nuevo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI.

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

Señor Superintendente,

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com