

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0007377

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE ANTICUERPOS POLICLONALES IGG E IGY ANTI-*GIARDIA* UTILIZANDO PROTEINAS ANTIGÉNICAS RECOMBINANTES ESPECÍFICAS DE *GIARDIA* Y MÉTODO PARA LA DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO *IN VITRO* DE *GIARDIA*”

Solicitante: INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Nuestra Ref.: P2017/000177

RESPUESTA AL OFICIO No. 10675, NOTIFICADO EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 2019

(PRIMER 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- 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 presentado el 25 de julio de 2017, al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, se realizan los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 5;
- las nuevas Reivindicaciones 5 a 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6 a 10;
- se limita la Reivindicación 1 mediante la definición de las proteínas antigénicas recombinantes de acuerdo con su respectivo identificador de secuencia de

aminoácidos (SEQ ID NO.), lo cual encuentra soporte en las páginas 6 y 9 a 11 del Capítulo Descriptivo;

- las nuevas Reivindicaciones 5 y 7 (antiguas Reivindicaciones 6 y 8) hacen referencia a los anticuerpos purificados de acuerdo con el método de la Reivindicación 4;
- se reemplazó la expresión “*buffer*” por “*solución reguladora*” en la Reivindicación 1 y “*prueba diagnóstica*” por “*método de diagnóstico*” en la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 7).

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 estas 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 limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- La SIC señala que la Reivindicación 5 reclama materia que no se considera una invención porque se refiere a anticuerpos policlonales anti-*Giardia* de tipo IgG y/o IgY, que han sido producidos mediante la inmunización de conejos o aves y han sido aislados, de tal manera que corresponden a materia aislada que no puede distinguirse de cualquier anticuerpo obtenido por el proceso de inmunidad adaptativa resultante de la infección natural de conejos o aves. La SIC cita el texto Parasitic infections: Pathogenesis and immunity¹ para señalar que “*La respuesta inmune a parásitos conduce a la producción de anticuerpos y está asociada a la producción de IgG, IgM, IgE o IgA*”. La SIC indica que la Reivindicación 5 comprende material aislado tal y cómo se encuentra en la naturaleza, que corresponde a materia no patentable.

b- En primer lugar llamo respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual la Reivindicación 5 se eliminó completamente de consideración, con lo cual considero completamente superada la objeción de la SIC en relación con materia no patentable.

3. a- La SIC eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio en el Capítulo Descriptivo:

¹ J. Stewart, (2012) 11 - Parasitic infections: Pathogenesis and immunity, Editor(s): David Greenwood, Mike Barer, Richard Slack, Will Irving, Medical Microbiology (Eighteenth Edition), Churchill Livingstone, Pages 144-150, ISBN 9780702040894, <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4089-4.00026-3>. Recuperado desde: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702040894000263>)

- la Reivindicación 1 se refiere a un producto encabezado como una fase estacionaria que comprende dos componentes, pero estos no están definidos mediante su nombre químico o mediante la caracterización de las proteínas antigénicas por su estructura;
- la Reivindicación 1 contiene términos imprecisos como: “*dos o más*”;
- las Reivindicaciones 1 y 2 reclaman un fase estacionaria, que comprende una matriz de soporte, en donde dicha matriz puede comprender materiales sintéticos de tipo poliacrilamida o vidrio, los cuales no han sido evidenciados en los métodos de purificación divulgados en el capítulo descriptivo, por lo tanto no están suficientemente soportadas. La SIC sugiere restringir la reivindicación a una generalización razonable de los materiales de matriz de soporte dentro del alcance de la descripción que tengan las propiedades para ser materiales efectivos de unión de proteínas recombinantes;
- las Reivindicaciones 1 y 3 no son claras ya que incluyen el término “*buffer*” que no pertenece al castellano;
- la Reivindicación 6 está definida como un objeto de tipo “*prueba diagnóstica*” sin embargo se caracteriza mediante una serie de etapas que corresponderían a objeto de tipo método;
- la Reivindicación 6 no suministra todas las condiciones necesarias para la reproducción del diagnóstico in vitro toda vez que no se refieren los nombres, ni las características estructurales de los antígenos de *Giardia* empleados en la detección, ni los tiempos de incubación o agitación;
- la Reivindicación 8 no es clara ya que se encabeza como un kit de partes que comprende cuatro componentes, sin embargo el componente b) que se refiere a los anticuerpos policlonales no ha sido caracterizado estructuralmente, ni mediante su proceso de obtención, en tanto que el componente c) se refiere a un conjugado de un anticuerpo anti-*Giardia* unido a un reportero, sin embargo, el kit divulgado en el capítulo descriptivo menciona que los conjugados corresponden a: “conjugado IgG anti-conejo desarrollado en cabra (...) y (...) conjugado IgG antigallina desarrollado en cabra (...)”. La SIC sugiere caracterizar los anticuerpos componente b) del kit con referencia a su proceso de obtención y corregir el componente c) para que el kit corresponda con las realizaciones del capítulo descriptivo.

b- i) En respuesta a las objeciones de la SIC, llamo nuevamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito. En particular, las expresiones “*dos*

o más”, “buffer” y “prueba diagnóstica” fueron eliminadas o reemplazadas, con lo cual considero completamente superadas las objeciones al respecto.

ii) Ahora bien, la Reivindicación 1 se modificó de tal manera que ahora se definió específicamente la mezcla de proteínas antigénicas recombinantes, que comprende Kinesina 3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 3, y una o dos proteínas antigénicas recombinantes seleccionadas entre CWP1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 1, y alfa giardina 7.3, con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 2, incorporadas en una solución reguladora. Así, ahora la Reivindicación 1 reclama una fase estacionaria para purificar anticuerpos anti-*Giardia* IgG o anti-*Giardia* IgY, cuya característica esencial es que comprende una mezcla de proteínas antigénicas recombinantes, que se caracteriza porque siempre comprende Kinesina 3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 3, y una o dos de CWP1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 1, y alfa giardina 7.3, con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 2. Así, la mezcla de proteínas está debidamente definida puesto que se ha incorporado la secuencia de aminoácidos de cada una de ellas, descrita mediante su respectivo identificador de secuencia SEQ ID NO.

Sin perjuicio de lo anterior, en relación con el requerimiento de la SIC en el sentido de definir el soporte de la fase estacionaria, me permito señalar que la definición “*un soporte resistente, permeable y reactivo de matriz de polisacáridos o de matriz sintética*” resulta clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, pues dicha persona comprendería sin mayor dificultad cuáles son dichos soportes, no solo a partir de las explicaciones proporcionadas por el Capítulo Descriptivo de la presente invención, sino también a partir de sus conocimientos generales del campo técnico. Así, dicha definición no genera ambigüedades en torno al alcance y los límites de la materia reclamada.

De manera similar, la Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8) ahora está adecuadamente definida en tanto los anticuerpos policlonales corresponden a aquellos que han sido purificados de acuerdo con el método de la Reivindicación 4.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente están dirigidos a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química (biotecnología), las cuales están en total capacidad de comprender cuáles soportes pueden estar comprendidos en una fase estacionaria de estas características o cuáles conjugados de anticuerpo anti-*Giardia* unidos a un reportero pueden ser utilizados en un kit como el de la Reivindicación 7.

Así, la definición de la fase estacionaria de la Reivindicación 1 es completamente clara para la persona medianamente versada en la materia en tanto su característica esencial es que comprende una mezcla de proteínas antigénicas recombinantes, que se caracteriza porque siempre comprende Kinesina 3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 3, y uno o dos de CWP1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 1, y alfa giardina 7.3, con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 2. Es decir, la definición específica del soporte limitaría injustamente la materia reclamada en tanto lo que hace inventiva a la fase estacionaria es la mezcla de las proteínas antigénicas recombinantes, no el soporte resistente, permeable y reactivo de matriz de polisacáridos o de matriz sintética. De manera similar, la característica esencial del kit de la Reivindicación 7 es que comprende anticuerpos policlonales anti-*Giardia* IgG o anti-*Giardia* IgY purificados de acuerdo con el método de la Reivindicación 4.

Adicionalmente, vale la pena señalar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, soportes específicos pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho.

Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo puedan reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor

tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos 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 consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

iii) En relación con la supuesta falta de soporte de las Reivindicaciones 1 y 2, me permito señalar que el Capítulo Descriptivo establece que la fase estacionaria de la presente invención comprende un soporte resistente, permeable y reactivo, de matrices de polisacáridos (v.g. agarosa, celulosa, dextrano) o matrices sintéticas (v.g. vidrio, poliacrilamida) estables, resistentes a ataques microbianos, estables a los cambios de pH y compatibles con varios disolventes orgánicos (página 11). En este punto vale la pena señalar que no existe requerimiento legal alguno que determine que todas las características de la invención (esenciales o no) deban definirse de manera minuciosa, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva, tal y como sucede en este caso. Por lo anterior considero que el Capítulo Descriptivo permite el entendimiento de la invención y su reproducibilidad, proporcionando suficiente soporte para todo el alcance reclamado.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo. Por todo lo anterior, considero que las objeciones elevadas por la SIC con respecto a falta de claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio Modificado en el Capítulo Descriptivo quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en la Decisión 486.

3. a- i) La SIC señala que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de los documentos “*Producción y purificación de anticuerpos aviares (IgYs) a partir de*

*cuerpos de inclusión de una proteína recombinante central en el metabolismo del NAD⁺*² (D1) y “*Host defences against Giardia lamblia*”³(D2).

La SIC considera que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga una membrana para la purificación de anticuerpos IgY contra la NMNAT de *Giardia intestinalis* (GiNMNAT) en donde la membrana es de nitrocelulosa unida y se encuentra unida a la proteína recombinante antigénica GiNMNAT.

Según la SIC, la diferencia entre la Reivindicación 1 y la membrana divulgada en D1 consiste en que la fase estacionaria de la solicitud comprende una mezcla de dos o más proteínas antigénicas recombinantes seleccionadas de CWP1, alfa giardina 7.3 y Kinesina 3.

Para la SIC no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia porque no se caracterizan estructuralmente los componentes de la mezcla por su secuencia completa de aminoácidos.

La SIC formula el problema técnico objetivo a resolver con la presente invención como ¿Cómo modificar la fase estacionaria conocida en D1 con el fin de obtener una fase estacionaria alternativa?

Sin embargo, la SIC menciona que D2 se refiere a las proteínas α -giardina y una proteína de la pared del quiste (CWP) como inductoras de respuesta inmune protectora de hospederos contra retos con *Giardia* y menciona como la caracterización y evaluación de estas proteínas puede ayudar al desarrollo de herramientas contra la giardiasis. La SIC añade que D2 menciona a la α -7.3-Giardina y a la CWP1 dentro de las principales proteínas inmunogénicas de *Giardia*.

Por lo tanto para la SIC, la persona medianamente versada en la materia, se vería motivada a partir de D2 a emplear las proteínas CWP1 y α -7.3-Giardina señaladas como inmunogénicas, en un soporte para la purificación de anticuerpos IgY anti-giardia como el del documento D1, y llegaría así de manera obvia a la Reivindicación 1.

² Moreno-González, Paula A, Diaz, Gonzalo J, & Ramírez-Hernández, María H. (2013). Producción y purificación de anticuerpos aviares (IgYs) a partir de cuerpos de inclusión de una proteína recombinante central en el metabolismo del NAD⁺. Revista Colombiana de Química, 42(2), 12-20. Recuperado desde: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-28042013000200002&lng=en&tlng=

³ Lopez-Romero, G., Quintero, J., Astiazarán-García, H. and Velazquez, C. (2015), Host defences against *Giardia lamblia*. Parasite Immunol, 37: 394-406. doi:10.1111/pim.12210 Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pim.12210>

ii) La SIC señala que la Reivindicación 4 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2.

Según la SIC, D1 se considera el arte previo más cercano a la Reivindicación 4 porque divulga un método para la producción de anticuerpos policlonales IgY contra una de las isoenzimas de *Giardia intestinalis* GiNMNAT que comprende: el montaje de la columna de afinidad tiofilica, equilibrar la columna con 24 ml de amortiguador de unión, aplicar la muestra que comprende las IgYs provenientes de la yema de huevo deslipidada, eluir las proteínas no unidas inespecíficas mediante lavados con el amortiguador de unión, eluir las inmunoglobulinas agregando 24ml de amortiguador de elución, analizar la bioactividad mediante ELISA, almacenar con glicerol y regenerar la columna.

La SIC señala que la diferencia entre la Reivindicación 4 y el método de D1 consiste en el paso a) de preparar la fase estacionaria, ya que esta comprende además de un soporte resistente, permeable y reactivo de matriz de polisacáridos o de matriz sintética, una mezcla de dos o más proteínas antigénicas recombinantes seleccionadas de CWP1, alfa giardina 7.3 y Kinesina 3, y un amortiguador.

Según la SIC el efecto técnico asociado a la mezcla de dos o más proteínas antigénicas recombinantes, es la purificación por afinidad al antígeno de los anticuerpos policlonales IgYs e IgGs.

Por lo tanto, para la SIC el problema técnico objetivo a resolver se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en el documento D1 con el fin de obtener anticuerpos IgY o IgG purificados por afinidad al antígeno?

Sin embargo, la SIC señala que D2 refiere a la proteína α -giardina y a la proteína de la pared del quiste (CWP) como inductoras de respuesta inmune protectora de hospederos contra retos con *Giardia* y señala que, la caracterización y evaluación de estas proteínas puede ayudar al desarrollo de herramientas contra la giardiasis. La SIC añade que D2 menciona a la α -7.3-Giardina y a la CWP1 dentro de las principales proteínas inmunogénicas de *Giardia* que han mostrado ser inmuno-reactivas en muestras de suero tomadas de pacientes infectados y que permiten estimular la producción de anticuerpos anti-*Giardia* (IgA e IgG2a) generando protección contra desafíos posteriores.

La SIC concluye que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a emplear proteínas inmunogénicas inductoras de anticuerpos anti-*Giardia* como las de D2

para obtener y purificar anticuerpos anti-giardia siguiendo el método del documento D1, y llegaría así de manera directa a la Reivindicación 4.

Adicionalmente la SIC menciona que el documento D1 menciona un procedimiento para la inmunodetección de la GiNMNAT de *Giardia intestinalis* que comprende ensayos de ELISA indirectos e inmunodetección mediante inmuno-blot que permiten evidenciar un resultado positivo cuando hay detección de la proteína de *Giardia* a través de una reacción colorimétrica de un anticuerpo secundario acoplado a una enzima cuando se adiciona alguno de los sustratos: o-fenildiamina dihidrocloridrato (OPD) o cloronaftol y peróxido al 4%.

iii) La SIC señala que la Reivindicación 6 carece de nivel inventivo a la luz de los documentos “*Estudio de la Nicotinamida/Nicotinato Mononucleótido Adenililtransferasa de Giardia lamblia (gNMNAT): determinación de la localización subcelular y aproximación estructural*”⁴ (D3) y “*A Comparison of Microscopy and Enzyme Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Giardia lamblia in Human Faecal Specimens*”⁵

De acuerdo con la SIC, D3 se considera el arte previo más cercano a la Reivindicación 6 porque divulga un método para la detección de la proteína NMNAT de *Giardia lamblia* que comprende la transferencia de las proteínas de extractos de *Giardia* hacia membranas PVDF o Nitrocelulosa (Millipore) previamente pre-activadas, el bloqueo de las membranas durante 1 h o 2 h con solución de leche descremada 5% (P/V) en TBS-Tween (150 mM NaCl, 20 mM Tris/HCl pH 7.5, 0.1% (V/V) Tween 20), la Inmunodetección del antígeno mediante los anticuerpos primarios: murino (IgG) o aviar (IgY) en diferentes diluciones, seguido de la adición de anticuerpos secundarios para los antisueros murinos los anticuerpos anti-ratón conjugado a biotina (1:5000) o anti-ratón conjugado a peroxidasa de rábano (HRP) (1:2000) (Sigma) y para los anticuerpos aviares se usaron los respectivos anticuerpos secundarios anti-gallina conjugado a biotina (1:2000) o anti-gallina conjugado a HRP (1:2000), dependiendo del sistema de revelado cromogénico empleado en los diferentes ensayos, se realizó la detección cromogénica de los complejos inmunológicos mediante los sistemas de revelado:

⁴ Moreno González, Paula Andrea (2013) Estudio de la nicotinamida/nicotinato mononucleótido adenililtransferasa de giardia lamblia (gmnat): determinación de la localización subcelular y aproximación estructural. Maestría thesis, Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá. Recuperado desde: <http://bdigital.unal.edu.co/57937/1/01188158%202013.pdf>

⁵ Jahan N., Khatoon R. y Ahmad S., “A Comparison of Microscopy and Enzyme Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Giardia lamblia in Human Faecal Specimens” Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Nov, Vol-8(11): DC04-DC06, DOI: 10.7860/JCDR/2014/9484.5087, Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4290233/pdf/jcdr-8-015-DC04.pdf>

(i) estreptavidina A conjugada a fosfatasa alcalina (1:3000) (Promega) y los sustratos NBT (50mg/ml) y BCIP (50mg/ml) (Promega) en buffer sustrato (150 mM NaCl, 100 mM Tris/HCl pH 9.0, 1 mM MgCl₂). (ii) Peroxidasa de rábano (HRP) (1:2000) (sigma) con el sustrato peróxido de Hidrogeno al 30% en solución de TBS con 4-Cloro-Naftol al 20%, en donde la detección inmunológica se detuvo con agua destilada al evidenciar productos coloreados sobre las membranas. Entre los cambios de anticuerpos y fosfatasa alcalina se realizaron tres lavados con TBS-T leche o TBS leche de diez min cada uno y, después de incubar las membranas con la fosfatasa alcalina, estas se lavaron como se mencionó anteriormente con TBS-T.

Según la SIC, la diferencia entre la Reivindicación 6 y D3 consiste en que en el método de inmunodetección de la solicitud el anticuerpo de captura IgY o IgG anti-*Giardia* es adicionado antes de poner la muestra sobre el soporte sólido en contraste con el método de D3 en donde el anticuerpo se adiciona posterior a la presencia de la muestra. No se evidencia un efecto técnico asociado a un paso de contactar el anticuerpo IgY o IgG previo a la adición de la muestra, toda vez que, el método del documento D3 ya permite la detección de *Giardia*, empleando como blanco una proteína GiNMNAT, adicionando el anticuerpo posterior a la muestra biológica y con un menor número de pasos para la detección. Adicionalmente la SIC menciona que el método de la solicitud no refiere la proteína o mezcla de proteínas inmunogénicas empleadas en la detección que se consideran una característica esencial.

La SIC define el problema técnico objetivo a resolver como ¿Cómo modificar el método conocido en el documento D3 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, de acuerdo con la SIC D4 se refiere a un procedimiento de ELISA para la detección de *Giardia* RIDASCREEN que comprende cubrir la superficie de placa con anticuerpos específicos contra *Giardia*, adicionar la muestra, adicionar el conjugado de anticuerpo anti-*Giardia* y remover los anticuerpos no unidos, adicionar un sustrato y detectar el cambio de color de la placa en un resultado positivo.

Por lo tanto la SIC concluye que la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir un paso de pre-incubación de la placa con un anticuerpo anti-*Giardia* como el de D4 en un método como el de D3, y llegaría a la Reivindicación 6 de manera obvia.

b- i) En primer lugar, respetuosamente reitero que la materia reclamada en la Reivindicación 1 corresponde a una fase estacionaria para purificar anticuerpos anti-*Giardia* IgG o anti-*Giardia* IgY, que comprende:

- a) un soporte resistente, permeable y reactivo de matriz de polisacáridos o de matriz sintética; y
- b) una mezcla de proteínas antigénicas recombinantes, que comprende Kinesina 3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 3, y una o dos de proteínas antigénicas recombinantes seleccionadas entre CWP1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 1, y alfa giardina 7.3, con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 2, incorporadas en una solución reguladora.

Es decir, la fase estacionaria está definida estructuralmente por sus componentes y su característica esencial es que comprende una mezcla de proteínas antigénicas recombinantes que requiere la presencia de la proteína Kinesina 3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 3.

Por su parte, la Reivindicación 4 reclama un método para purificar anticuerpos policlonales anti-*Giardia* IgG y/o anti-*Giardia* IgY, por cromatografía de afinidad, en donde la etapa esencial corresponde a la etapa a) de preparar una fase estacionaria de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3. Es decir, los anticuerpos purificados mediante el método de la Reivindicación 4 son anticuerpos que reconocen específicamente los antígenos recombinantes de la Reivindicación 1 que necesariamente incluyen la proteína Kinesina 3.

En cuanto a la Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 6), esta reclama un método de diagnóstico *in vitro* para la detección de antígenos de *Giardia* en muestras biológicas o ambientales en donde la etapa esencial de dicho método consiste en adicionar anticuerpos policlonales anti-*Giardia* IgG o anti-*Giardia* IgY purificados de acuerdo con el método de la Reivindicación 4 (anticuerpos de captura), en una fase sólida o matriz. De nuevo, los anticuerpos que se adicionan en el método de diagnóstico de la Reivindicación 5 son anticuerpos que reconocen específicamente los antígenos recombinantes de la Reivindicación 1 que necesariamente incluyen la proteína Kinesina 3.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones de la SIC relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, 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 SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁶.

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134.

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).* De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:

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

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”*. La SIC identifica a D1 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 1 y la Reivindicación 4, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención.

D1 corresponde a un artículo científico que desarrolla una metodología para la producción de anticuerpos policlonales (IgYs) empleando cuerpos de inclusión (CI) como antígeno. La purificación del antígeno se llevó a cabo mediante solubilización y renaturalización. Los anticuerpos se purificaron de la yema de huevo de gallinas inmunizadas mediante dilución en agua, seguida de precipitación con sulfato de amonio al 60% y afinidad tiofílica. Los anticuerpos fueron evaluados mediante inmunoblot empleando la proteína His-GiNMNAT. Se obtuvieron IgYs, con alta pureza y se mejoró la especificidad de los IgYs mediante una purificación adicional por afinidad al antígeno, lo cual permitiría su empleo para el reconocimiento de la proteína del parásito.

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

Contrario al análisis de la SIC, la diferencia entre la fase estacionaria reclamada y D1 es que la fase estacionaria comprende una mezcla de proteínas antigénicas recombinantes, que

comprende Kinesina 3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 3, y una o dos proteínas antigénicas recombinantes seccionadas entre CWP1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 1, y alfa giardina 7.3, con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No. 2, incorporadas en una solución reguladora. Así, la mezcla de antígenos de la invención **requiere** la presencia de la proteína Kinesina 3 con la SEQ ID NO. 3, la cual no se encuentra divulgada o siquiera sugerida en D1.

De manera similar, la diferencia entre la Reivindicación 4 y D1 consiste en que la fase estacionaria que se prepara en la etapa a) requiere la proteína antigénica recombinante Kinesina 3 de acuerdo con la Reivindicación 1.

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

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión de la SIC cuando afirma que no hay un efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 y la Reivindicación 1 o que el efecto técnico asociado a la diferencia entre D1 y la Reivindicación 4 consiste en la purificación por afinidad al antígeno de los anticuerpos policlonales IgYs e IgGs.

Tal como se especifica en el Capítulo Descriptivo, la detección del parásito mediante los anticuerpos policlonales anti-*Giardia* IgG e IgY de la presente invención permite diagnosticar la infección aun cuando no se encuentren los quistes del parásito en la muestra, puesto que, a diferencia de los métodos convencionales, identifican selectivamente los antígenos específicos de quiste y trofozoito de *Giardia*: CWP1, alfa giardina 7.3 y Kinesina 3.

Tal como una persona medianamente versada en la materia de la inmunología entendería, lo anterior se debe a que a diferencia de la proteína CWP1 que es específica del estadio de quiste de *Giardia*, la alfa 7.3 giardina y en particular la Kinesina 3, son proteínas del citoesqueleto las cuales son esenciales para la adherencia del parásito a las vellosidades del intestino y juegan un papel importante en la patología desarrollada. Adicionalmente, en particular la Kinesina 3 es fundamental para la función celular y transicional del estadio de quiste al estadio de trofozoito. La mayoría de las kinesinas se mueven progresivamente a lo largo de los microtúbulos del citoesqueleto mediante el uso de energía derivada de la hidrólisis de ATP. Casi todas las estructuras intermedias de este ciclo de reacción de ATPasa se han resuelto para el motor monomérico de la familia de Kinesina 3.

Así el efecto técnico de la fase estacionaria de la Reivindicación 1 y del método de la Reivindicación 4 que comprende dicha fase estacionaria, consiste en que permite purificar anticuerpos policlonales específicos para el antígeno Kinesina 3, lo cual a su vez determina que dichos anticuerpos pueden detectar la presencia del parásito en cualquier etapa del ciclo de vida.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁷. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁸ (énfasis fuera del texto).

Dado que la SIC no consideró el efecto técnico logrado por la fase estacionaria y el método reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “¿Cómo modificar la fase estacionaria conocida en D1 con el fin de obtener una fase estacionaria alternativa?” o “¿Cómo modificar el método conocido en el documento D1 con el fin de obtener anticuerpos IgY o IgG purificados por afinidad al antígeno?”.

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: ¿cómo proporcionar una fase estacionaria que permita purificar anticuerpos específicos contra antígenos de quiste y trofozoito de *Giardia*? y ¿cómo proporcionar un método de purificación de anticuerpos que permita obtener anticuerpos específicos contra antígenos de quiste y trofozoito de *Giardia*?

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.

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

⁷ Ibídem.

⁸ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este punto, la SIC señala que D2 refiere a la proteína α -giardina y a la proteína de la pared del quiste (CWP) como inductoras de respuesta inmune protectora de hospederos contra retos con *Giardia* y señala que, la caracterización y evaluación de estas proteínas puede ayudar al desarrollo de herramientas contra la giardiasis. La SIC añade que D2 menciona a la α -7.3-Giardina y a la CWP1 dentro de las principales proteínas inmunogénicas de *Giardia* que han mostrado ser inmuno-reactivas en muestras de suero tomadas de pacientes infectados y que permiten estimular la producción de anticuerpos anti-*Giardia* (IgA e IgG2a) generando protección contra desafíos posteriores.

Sin embargo, respetuosamente difiero del análisis de la SIC por cuanto aunque D2 menciona proteínas de superficie de *Giardia* tales como α -1 giardina y la proteína 2 de la pared del quiste, D2 no hace ninguna referencia a una proteína en particular como la Kinesina 3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO. 3 tal como se reclama en la presente invención y que esté presente en el estadio de trofozoito permitiendo detectar al parásito aunque no se encuentren los quistes en la muestra analizada.

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no encontraría en D2 ninguna sugerencia acerca de emplear una mezcla de proteínas inmunogénicas que requiere la presencia de la Kinesina 3 para elaborar una fase estacionaria para purificar anticuerpos policlonales anti-*Giardia* IgG y/o anti-*Giardia* IgY, por cromatografía de afinidad, ni tomando a D2 solo, ni combinándolo con las enseñanzas de D1, mucho menos podría dicha persona medianamente versada en la materia predecir los efectos técnicos que reviste la presente invención, en particular considerando que esta resuelve un problema técnico que ninguno de los documentos del arte previo citados aborda, y que consiste en detectar antígenos de quiste y trofozoito de *Giardia*.

Por lo tanto, es evidente que a partir de este documento, solo o en combinación con D1, la persona medianamente versada en la materia no hubiese podido predecir de manera sencilla la estructura y las propiedades de la materia reclamada en la presente invención tal como señala la SIC.

ii) Ahora bien, en relación con la Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 6) el análisis problema-solución se desarrolla como sigue:

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

La SIC identifica a D3 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 5. Sin embargo, D3, citado en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud se refiere a un estudio sobre el metabolismo energético en organismos basales en donde se obtuvieron y purificaron anticuerpos aviares (IgYs) a partir de cuerpos de inclusión de una proteína recombinante proveniente de *Giardia* y que es central en el metabolismo del NAD⁺. Así D3 no habría sido considerado como punto de partida por cualquier persona medianamente versada en la materia interesada en resolver el problema de detectar antígenos del quiste y el trofozoito de *Giardia*, considerando que este está dirigido a estudiar el metabolismo del NAD⁺ y teniendo en cuenta adicionalmente que D3 no hace ninguna referencia a proteínas antigénicas estructurales de *Giardia*, mucho menos a una proteína específica como la Kinesina 3 que es reconocida por los anticuerpos del método de diagnóstico reclamado en la presente invención.

No obstante y sin perjuicio de lo anterior, con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la SIC en su análisis, consideraré también a D3 como el arte previo más cercano a la invención.

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

En este punto, según la SIC, la diferencia entre la Reivindicación 5 y D3 consiste en que en el método de inmunodetección de la solicitud el anticuerpo de captura IgY o IgG anti-*Giardia* es adicionado antes de poner la muestra sobre el soporte sólido en contraste con el método de D3 en donde el anticuerpo se adiciona posterior a la presencia de la muestra.

Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, la diferencia entre D3 y la presente invención consiste en que los anticuerpos del método de diagnóstico reclamado reconocen específicamente el antígeno Kinesina 3 y detectan la *Giardia* tanto en el estadio de quiste como en el de trofozoito.

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

La SIC señala que no existe un efecto técnico derivado de las diferencias entre D3 y la presente invención. Sin embargo, difiero de la apreciación de la SIC por cuanto D3 no se relaciona con la detección del parásito en sus diferentes estadios como sucede en la presente invención. Por lo tanto la detección de *Giardia* en el estadio de quiste y de trofozoito corresponde al efecto técnico de la presente invención.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

La SIC considera que el problema técnico a resolver se formula como *¿Cómo modificar el método conocido en el documento D3 con el fin de obtener un método alternativo?*

Sin embargo, considero que el problema técnico a resolver con la presente invención se debe formular como *¿Cómo proporcionar un método de diagnóstico que permita detectar la Giardia en estadio de quiste o trofozoito en muestras biológicas o ambientales?*

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.

En este punto me refiero a D4 que se relaciona con un estudio comparativo entre el diagnóstico convencional de *Giardia* por microscopía y por un ensayo inmunológico tipo ELISA comercial. Aunque D4 menciona que el sistema inmunológico detecta antígenos de quiste y trofozoito de *Giardia*, D4 no contiene ninguna enseñanza o sugerencia que pudiera guiar a una persona medianamente versada en la materia a incluir un antígeno específico del citoesqueleto como Kinesina 3, mucho menos contiene indicaciones sobre las secuencias específicas de las proteínas recombinantes como las empleadas en la presente invención o de los anticuerpos policlonales específicos para detectar dichas proteínas. Más aún las enseñanzas de D4 no permitirían obtener de manera directa un método de diagnóstico que se puede llevar a cabo en muestras biológicas o ambientales, dado que D4 está dirigido específicamente a la detección del parásito en materia fecal.

Así, es claro que una persona medianamente versada en la materia no encontraría en D3 y D4 sugerencias o motivaciones para obtener un método de diagnóstico como el reclamado

en la Reivindicación 5 considerando las diferencias entre dichos documentos y la invención como se ha demostrado anteriormente.

iv) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos, lo cual como se demostró anteriormente no sucede en el presente caso. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando 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 previo. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema” (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues la fase estacionaria, el método de purificación y el método de diagnóstico reclamados y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dicha materia.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 a D4, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

4. a- La Examinadora indica que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la misma y sugiere reemplazarlo por: PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE

ANTICUERPOS POLICLONALES IGG E IGY ANTIGIARDIA Y MÉTODO PARA LA DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO IN VITRO DE LA INFECCIÓN POR GIARDIA.

b- En respuesta a la observación de la Examinadora y con el único propósito de facilitar el trámite, el título se ha modificado de la siguiente manera:

PROCESO PARA LA PURIFICACIÓN DE ANTICUERPOS POLICLONALES IGG E IGY ANTI-GIARDIA UTILIZANDO PROTEINAS ANTIGÉNICAS RECOMBINANTES ESPECÍFICAS DE *GIARDIA* Y MÉTODO PARA LA DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO *IN VITRO* DE *GIARDIA*".

5. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.