

Doctora

EDNA MARCELA RAMIREZ OROZCO

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 526 0350

Tel +57 1 805 1166

Cel +57 320 334 0887

<http://www.tobos.com.co>

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2017/0000620

Solicitantes: MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED
BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND
HUMAN SERVICES ("THE GOVERNMENT")

Nuevo título de la invención: "ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA LA PROTEÍNA NS1
DEL VIRUS DEL DENGUE, COMPOSICIONES Y KITS QUE LOS COMPRENDEN"

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO NO. 200440

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de las sociedades MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY y THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES ("THE GOVERNMENT"), respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de plazo.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. Modificaciones presentadas

1.1. La Examinadora rechaza la modificación presentada del listado de secuencias en formato ST25, radicada el 02 de abril de 2019, puesto que no se realizó el pago de la tasa respectiva. Adicionalmente, la Examinadora establece que se incluyen las SEQ ID NO: 28 y 33 a 37, que no habían sido incluidas en las figuras 10, 11, 18 a 21 y 27 de la solicitud presentadas el 10 de septiembre de 2018, por lo cual el listado de secuencias presentado el 02 de abril de 2019 se considera como una ampliación del objeto de la solicitud.

1.2. En respuesta a esta observación, las solicitantes aclaran que las secuencias SEQ ID NO: 28 y 33 a 37 corresponden a las secuencias de aminoácidos de los epítomos lineales en las proteínas virales NS1 que

fueron definidas experimentalmente, las cuales se muestran en la Tabla 2 de la descripción de la presente solicitud, por lo cual el listado de secuencias modificado no representa una ampliación de la materia de la solicitud.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

2.1. Título

2.1.1. La Examinadora señala que el título de la solicitud “ANTICUERPOS MONOCLONALES DE PROTEÍNA NS1 ANTI-VIRUS DEL DENGUE” no describe el objeto de la misma, por lo que sugiere el siguiente título: “ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA LA PROTEÍNA NS1 DEL VIRUS DEL DENGUE, COMPOSICIONES Y KITS QUE LOS COMPRENDEN”.

2.1.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, los solicitantes aceptan el título propuesto por la Examinadora.

2.2. Reivindicaciones – Claridad

2.2.1. La Examinadora objeta las reivindicaciones 1 a 7 puesto que el preámbulo de cada una de ellas se refiere a dos objetos mediante la expresión: “*par de anticuerpos*”, teniendo en cuenta que solo es permisible reclamar un único objeto por reivindicación.

2.2.2 Para atender esta observación, los solicitantes señalan que tal como se menciona en la página 8 (líneas 28 a 34) de la solicitud el término “*pares de anticuerpos coincidentes*” se refiere a conjuntos de anticuerpos que, cuando se usan juntos, son capaces de unirse específicamente a diferentes epítopos en el mismo antígeno proteico.

Por lo tanto, la solicitud reclama un conjunto de dos elementos de la misma clase, en este caso dos anticuerpos que juntos capturan y detectan un único antígeno. En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 7 reclaman un único objeto y el par de anticuerpos debe considerarse como un todo homogéneo y no como dos anticuerpos independientes.

2.3. Reivindicaciones – Sustento en la descripción

2.3.1. La Examinadora argumenta que las reivindicaciones 1, 2, 6 y 7 no se encuentran debidamente sustentadas en la descripción porque se refieren a dos moléculas de anticuerpo que pretenden ser definidas únicamente mediante su funcionalidad, sin referir ninguna característica estructural, en su lugar incluyen las expresiones: “*(...) presente en una muestra biológica a través de un inmunoensayo intercalado, en donde el par de anticuerpos coincidentes no detectará ningún otro serotipo de proteína NS1 del virus del dengue presente en una muestra biológica*”, “*(...) no detectará ninguna proteína del virus Zika presente en la muestra biológica*”, “*(...) el inmunoensayo intercalado está en un formato de ensayo*

de flujo lateral (LFA)” o “no detecta el virus de la fiebre amarilla en una muestra (...)”. La Examinadora señala que dichas expresiones hacen referencia a la utilización del objeto reclamado en métodos de diagnóstico y no corresponden a características técnicas de la molécula reclamada.

2.3.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece lo siguiente con respecto a las características funcionales:

“Las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, descritos en términos de su uso o su función. No definen la invención, pero explican la relación que hay entre sus diversas características estructurales.

*(...) las reivindicaciones pueden incluir características estructurales y funcionales cuando para la persona del oficio normalmente versada en la materia sea obvio el funcionamiento de los elementos característicos y la relación entre estos.”*¹

Teniendo en cuenta lo anterior, las solicitantes desean insistir en las expresiones objetadas por la Examinadora en las reivindicaciones 1 y 6, puesto que corresponden a características técnicas funcionales que explican la relación entre los elementos de la presente invención.

2.3.3. Adicionalmente, la Guía establece lo siguiente con respecto a las limitaciones negativas o disclaimers:

“(...) el alcance de una reivindicación puede estar limitado por medio de una “renuncia”, de una “limitación negativa” o de una “exclusión” de un elemento definido claramente. Sólo se utiliza cuando no es posible definir el objeto de la reivindicación sólo con características positivas. En sí, no hay nada ambiguo o vago en una limitación negativa.

(...)

El examinador aceptará un disclaimer en los siguientes casos:

*- Cuando había sido divulgado en la descripción”*²

En consecuencia, las solicitantes desean insistir en las expresiones objetadas por la Examinadora en las reivindicaciones 2 y 7 puesto que estas limitaciones habían divulgadas en la descripción, por ejemplo, en la página 9, líneas 1 a 4 de la solicitud. Por lo tanto, estas limitaciones son válidas.

2.4. Reivindicaciones – Nomenclatura

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Páginas 76 y 77.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Páginas 125 y 126.

2.4.1. La Examinadora sostiene que las reivindicaciones 3, 16 y 17 no son claras debido a que reclaman dos moléculas de anticuerpos mediante la nomenclatura: “55/411, 323/55, 323/411, 323/626, 626/55, 271/912, 1/164 y 850/243” o “Ab 55, Ab 271, Ab 323, Ab 411 y Ab 626”, la cual se refiere a la numeración presente en los dibujos y no corresponde al número de identificación de secuencia (SEQ ID NO).

2.4.2. En respuesta a la observación de la Examinadora, las solicitantes desean insistir en las reivindicaciones 3, 16 y 17, puesto que en las figuras 18 a 22 se especifican las SEQ ID de los anticuerpos reclamados en la solicitud, por lo cual la nomenclatura empleada se encuentra suficientemente definida.

2.5. Reivindicaciones – Definición

2.5.1. La Examinadora señala que las reivindicaciones 13 a 15 no son claras porque hacen referencia a un método de diagnóstico que no es encabezado como *in vitro*.

2.5.2. Para atender esta observación, las solicitantes aclaran que el método reclamado es un método *in vitro*, por cuanto se requiere la obtención de una muestra biológica de un sujeto o paciente, la cual es posteriormente analizada mediante un ensayo de flujo lateral LFA.

Adicionalmente, como se menciona en la página 2, líneas 14 a 17 de la presente solicitud, los anticuerpos de la invención facilitan el desarrollo de pruebas diagnósticas confirmatorias *in vitro* que detectan y distinguen la presencia de uno o más serotipos del virus del dengue en una muestra biológica. Teniendo en cuenta lo anterior, las solicitantes desean insistir en las reivindicaciones 13 a 15.

2.6. Reivindicaciones – Porcentaje de identidad

2.6.1. La Examinadora establece que la reivindicación 17 no es clara y tampoco se sustenta en la descripción puesto que reclama un anticuerpo monoclonal caracterizado mediante un porcentaje de identidad de “por lo menos 90%” con respecto a una molécula de referencia, sin que se suministren las secuencias de los seis CDR’s de las moléculas de partida, por lo que abarca un indeterminado número de variantes que no han sido exploradas en la solicitud y para las cuales no hay certeza de su bioactividad, toda vez que presentarían sustituciones en regiones fundamentales para el reconocimiento al antígeno como lo son los CDR’s.

2.6.2. En respuesta a esta observación, las solicitantes señalan que el término “identidad” se refiere a la relación general entre moléculas de polipéptido. El porcentaje de identidad entre dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que debe introducirse para una alineación óptima de las dos secuencias. Lo anterior se encuentra soportado en la página 10, líneas 24 a 34 y en la página 11, líneas 1 a 13 de la presente solicitud.

Adicionalmente, las secuencias de los CDR’s de los anticuerpos de referencia Ab 55, Ab 271, Ab 323, Ab

411 y Ab 626 se encuentran especificadas en las figuras 18 a 22 de la presente solicitud, por lo cual la reivindicación objetada por la Examinadora cuenta con sustento.

2.7. Reivindicaciones – Funcionalidades

2.7.1. La Examinadora objeta la reivindicación 19, por cuanto reclama un anticuerpo monoclonal definido mediante su funcionalidad, mediante la referencia al epítipo reconocido, sin suministrar ninguna característica estructural, por lo cual comprende una infinidad de posibles estructuras que no han sido exploradas en la solicitud.

2.7.2. Como se mencionó anteriormente, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece lo siguiente con respecto a las características funcionales:

(...) las reivindicaciones pueden incluir características estructurales y funcionales cuando para la persona del oficio normalmente versada en la materia sea obvio el funcionamiento de los elementos característicos y la relación entre estos.”³

Teniendo en cuenta lo anterior, las solicitantes desean insistir en la reivindicación 19.

2.8. Descripción – Divulgación

2.8.1. La Examinadora argumenta que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), debido a que reclama un anticuerpo o un par de anticuerpos de unión a la proteína NS1 del virus del dengue que puede comprender cualquier estructura; no obstante, la solicitud únicamente presenta un desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para los anticuerpos caracterizados por las regiones variables de cadena pesada y ligera SEQ ID NO 9 y 11, 13 y 15, 17 y 19, 21 y 23 o 25 y 27 (Figs. 18 a 22).

2.8.2. Las solicitantes respetuosamente expresan su desacuerdo con la objeción de la Examinadora, por cuanto los anticuerpos y pares de anticuerpos reclamados en la presente solicitud se encuentran definidos y especificados en las páginas 20 (líneas 14 a 22), 22 (líneas 31 a 33) y 23 (líneas 1 a 25) de la descripción. Adicionalmente, el término “*pares de anticuerpos*” se encuentra definido en la página 8, líneas 28 a 34 de la presente solicitud.

2.8.3. Por otra parte, tal y como menciona la Examinadora, las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de los anticuerpos reclamados en la invención corresponden a las secuencias SEQ ID NO: 8 a 27, que se muestran en las figuras 18 a 22, por lo cual no se reclaman anticuerpos y pares de anticuerpos que pueden

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Páginas 76 y 77.

comprender cualquier estructura. Asimismo, en el Ejemplo 2 de la solicitud se describe claramente el proceso de obtención de los anticuerpos de la invención, de manera que una persona normalmente versada en la materia podría reproducir o llevar a cabo la invención a partir de las enseñanzas contenidas en la descripción de la solicitud. Por lo tanto, las solicitantes señalan que la invención se encuentra completamente divulgada en la descripción.

2.9. Listado de secuencias

2.9.1. La Examinadora requiere que se presenten las listas de nucleótidos en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, teniendo en cuenta no incurrir en ampliación de la materia de acuerdo con el artículo 34.

2.9.2. En respuesta a la observación de la Examinadora, las solicitantes presentan nuevamente junto con este memorial el listado de secuencias de la solicitud.

2.10. Modificación voluntaria

2.10.1. Las solicitantes presentan un capítulo descriptivo modificado en el cual se ha corregido un error tipográfico en la última fila de la Tabla 2 (“*Epítomos Reconocidos por Anticuerpos Probados*”), como se muestra a continuación:

DV3.p29: GVFTTNIWLKLREVYTQ (SEQ ID NO: ~~13~~) [BEI]

3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NOVEDAD

3.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, concluyó que la novedad de las reivindicaciones 1,2 y 6 a 8 se encuentra afectada por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	FR2974907	“Method for Detection and Early Serotyping of Dengue Virus”	09/noviembre/2011
D2	US8920804	“Methods and Materials for The Detection of Dengue Virus Infection”	30/diciembre/2014

La Examinadora presenta el siguiente análisis con respecto a la novedad de la reivindicación 1 y el documento D1:

“(…) las características esenciales del par de anticuerpos habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña un método in vitro para demostrar la infección del virus del dengue en un individuo que comprende contactar la muestra de sangre con ligandos específicos para la proteína NS1 del

virus del dengue para capturar la proteína si está presente e inmovilizarla sobre un soporte sólido para evidenciar la presencia de la proteína por espectrometría de masas (Pág. 24, Reiv. 1) en donde los ligandos específicos comprenden anticuerpos (Pág. 24; Reiv. 2), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que los ligandos pueden ser anticuerpos monoclonales o policlonales purificados por afinidad a la proteína NS1.”

3.2. En cuanto a las reivindicaciones dependientes 2 y 7, la Examinadora considera que tampoco cumplen con el requisito de novedad.

3.3. Asimismo, La Examinadora presenta el siguiente análisis con respecto a la novedad de la reivindicación 1 y el documento D2:

“(…) las características esenciales del par de anticuerpos habían sido divulgadas previamente en el documento D2 que enseña anticuerpos monoclonales y policlonales específicos para el polipéptido NS1 (SEQ ID NO: 1) útiles en el diagnóstico de la infección por virus del dengue que comprenden una región variable seleccionada del grupo de las SEQ ID NO: 2-8 (Pág. 7 Col. 3, líneas 39-59), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, documento D2 menciona test diagnósticos que incluyen ensayos de ELISA y ensayos de fujo lateral que emplean los anticuerpos monoclonales y/o policlonales allí explorados, para la detección de la infección del virus del dengue en un sujeto en el suero, plasma, saliva, fluido cerebroespinal, orina entre otros tejidos (Pág. 7, Col. 3, líneas 64-67) y menciona composiciones efectivas para la detección temprana del dengue (Pág. 7, Col. 3, líneas 44-46).”

3.4. En cuanto a las reivindicaciones dependientes 2, 6, 7 y 8 la Examinadora considera que tampoco cumplen con el requisito de novedad.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD DE LA INVENCION

4.1. La novedad es definida por el artículo 16 de la Decisión 486 así:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. (...)”

El requisito de la novedad requiere que el invento reivindicado no haya sido revelado como tal a través de cualquier fuente en el estado de la técnica. Sin embargo, cada uno de los componentes aislados que compone la invención no tiene que ser nuevo, es más, la gran mayoría de las invenciones son producto de la utilización de elementos conocidos.

4.2. El documento D1 se refiere a un método *in vitro* para detectar la proteína NS1 del virus del dengue mediante un análisis de espectrometría de masas, particularmente mediante las técnicas las técnicas MALDI-TOF y SELDI-TOF. La espectrometría de masas permite diferenciar los serotipos del virus y requiere el uso de un único ligando específico para la captura de la proteína NS1 del virus del dengue, en lugar de un par de anticuerpos emparejados, puesto que los métodos de detección que requieren el uso de al menos dos anticuerpos, uno de captura y otro de detección, no permiten identificar los distintos serotipos del virus (página 4, líneas 12 a 18; página 5, líneas 10 y 11 y página 7, líneas 20 a 27).

El ligando empleado en el método de detección de D1 es seleccionado de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y proteínas de afinidad con propiedades competitivas (Nanofitins®). Las Nanofitins® son pequeñas proteínas que son capaces de unirse a un objetivo biológico, por lo cual es posible la detección o captura de dicho objetivo (página 6, líneas 28 a 30 y página 8, líneas 7 a 10).

4.3. En contraste, el método de la presente solicitud emplea anticuerpos monoclonales y pares de anticuerpos coincidentes de dichos anticuerpos monoclonales para la detección específica de uno o más de los cuatro serotipos del virus dengue en una muestra biológica que puede contener uno o más de tales serotipos del virus del dengue, mediante un ensayo de flujo lateral (LFA) (página 2, líneas 11 a 19). El anticuerpo de detección empleado en el ensayo de flujo lateral comprende un marcador de detección seleccionado de colorantes fluorescentes, compuestos quimioluminiscentes, radioisótopos, reactivos electrodenso, enzimas, liposomas o partículas coloreadas (página 21, líneas 1 a 10); en particular el marcador se selecciona de nanopartículas de metal noble (NP) tales como nanopartículas de oro o plata, perlas de látex coloreadas, partículas magnéticas, nanopartículas de carbono, nanopartículas de selenio, puntos cuánticos, fósforos de conversión superior, fluoróforos orgánicos y enzimas (página 21, líneas 25 a 28).

4.4. Adicionalmente, a diferencia de los anticuerpos divulgados en la presente solicitud, los anticuerpos monoclonales reclamados en D1 no pueden detectar todos los serotipos del virus del dengue.

La Tabla 2 del ejemplo 3 del documento D1 muestra que los anticuerpos reclamados sólo pueden detectar los serotipos 1 y 3 del virus. En particular, solamente los anticuerpos 10G3G13, 13E1B3, 9C9A9 y 12H9G9 pueden detectar la forma madura de la proteína NS1. Asimismo, la especificidad de los anticuerpos monoclonales 13E1B3 y 12H9G9 está restringida a los serotipos 1 y 3, mientras que para los anticuerpos 10G3G13 y 9C9A9 dicha especificidad está restringida al serotipo 3 (página 17, líneas 11 a 18). Adicionalmente, en el ejemplo 4 de D1 se menciona que cuando se realiza la espectrometría de masas mediante la técnica SELDI-TOF MS con los anticuerpos monoclonales 13E1B3 y 12H9G9 como anticuerpos de captura, los serotipos 2 y 4 no son detectados (página 20, líneas 24 a 37).

4.5. Por otra parte, la proteína NS1 descrita en el ejemplo 1 de D1 se obtiene por reconstrucción mediante la superposición de oligonucleótidos de un gen sintético para la proteína NS1, teniendo en cuenta los aminoácidos presentes únicamente en los serotipos 3 y 1 del virus del dengue (página 9, líneas

36 y 37 y página 10, líneas 1 y 2), mientras que la proteína NS1 de longitud completa de cada uno de los cuatro serotipos de dengue descrita en el ejemplo 1 de la presente solicitud se obtuvo de una fuente comercial, utilizando un sistema de expresión de mamíferos (página 37, líneas 5 a 12).

4.6. Con respecto al documento D2, la diferencia entre anticuerpos reclamados en dicha invención frente a los anticuerpos de la presente solicitud teniendo puede observarse a simple vista en el listado de ocho secuencias presente en las páginas 8 a 17 de D2.

Adicionalmente, el documento citado por la Examinadora especifica que los pares de anticuerpos empleados en los ensayos de flujo lateral y ELISA comprenden un anticuerpo **policlonal** de conejo, junto con uno de los anticuerpos monoclonales de la invención de D2 (columna 4, líneas 14 a 21), mientras que en la presente solicitud se emplea un par de anticuerpos donde ambos anticuerpos son **monoclonales**.

4.7. Por otra parte, D2 menciona el uso de oro coloidal en lugar de nanopartículas de oro como agente marcador o de detección (columna 10, líneas 30 a 33) y no menciona o sugiere el uso de nanopartículas, perlas de látex coloreadas, fósforos de conversión superior, liposomas o fluoróforos orgánicos como agentes de detección.

Asimismo, en una de las modalidades reclamadas en D2, el ensayo ELISA emplea un conjugado de inmunoglobina IgG1 de cabra anti-ratón con peroxidasa de rábano picante como un agente de detección, en lugar de un anticuerpo marcado con los agentes de detección divulgados en la presente solicitud (columna 4, líneas 26 a 29).

4.8. Las solicitantes señalan además que ninguno de los documentos citados por la Examinadora especifica que los anticuerpos reclamados **no** presentan una reacción cruzada con otras proteínas NS1 de virus relacionados con el dengue presentes en la muestra biológica analizada, como por ejemplo el Zika o la fiebre amarilla.

4.9. Por lo tanto, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 no divulgan en su totalidad las características técnicas de la presente invención mencionadas anteriormente, la reivindicación 1, así como las reivindicaciones 2, 6 7 y 8 cumplen con el requisito de novedad.

5. EXAMEN DE PANTETIBILIDAD - Nivel inventivo

5.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso concluyó que las reivindicaciones 3, 4, 5 y 9 a 19 carecen de nivel inventivo de acuerdo a lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------

D2	US8920804	“Methods and Materials for the Detection of Dengue Virus Infection”	30/diciembre/2014
D3	CN101726593	“Immunologic Diagnosis Kit for Detecting Dengue Virus NS1 Antigen and Application Thereof	17/octubre/2012

En cuanto a la reivindicación 3, la Examinadora considera que

“El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga anticuerpos monoclonales y policlonales específicos para el polipéptido NS1 (SEQ ID NO: 1) para el diagnóstico de la infección por virus del dengue (Pág. 7 Col. 3, líneas 39-54), que comprenden una región variable seleccionada del grupo de las SEQ ID NO: 2-8 (Pág. 7 Col. 3, líneas 55-59).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y los anticuerpos divulgados en el documento D2 consiste en que los anticuerpos de la solicitud se seleccionan de: 55/411,323/55, 323/411, 323/626, 626/55, 271/912, 1/164 y 850/243.

No se evidencia un efecto técnico asociado a los anticuerpos tal y como se reivindican, toda vez que se refieren mediante la numeración del capítulo descriptivo y no mediante su estructura que corresponde a las secuencias de aminoácidos de sus regiones variables de cadena ligera o pesada (SEQ ID NO), mediante las cuales se puede establecer con exactitud la molécula reclamada. En este punto es importante mencionar que los anticuerpos del documento D2 son efectivos en el reconocimiento de los cuatro serotipos del dengue, llegando a la detección de niveles de hasta 20pg de la proteína NS1 (Pág. 3, Fig. 2 y Pág. 3, Fig. 4) y, además, son útiles para la detección de la infección viral de los cuatro serotipos en muestras de sujetos mediante ensayos de ELISA (Pág. 12, Tabla 3).

(...)

Sin embargo, un método para la preparación y evaluación de anticuerpos monoclonales contra el virus del dengue: 2E8A5, 4B14A1, DV2-M6 and 3B1A15 (Pág. 5, Párr. [0013]) que comprende los pasos de: 1) Preparar un inmunógeno mediante recombinación genética de las proteínas del virus del dengue DV1NS1, DV2NS1, DV3NS1 y DV4NS1, (Pág. 5, Párr. [0016] y [0017]), 2) Inmunizar ratones mediante tres protocolos (Págs. 5 y 6, Párr. [0018] a [0021]), 3) Preparar y evaluar los hibridomas (Pág. 6, Párr. [0022] y [0023]), 4) Preparar las ascitas y purificarlas (Págs. 6 y 7, Párr. [0026] a [0028]) y 5) Determinar la especificidad de los anticuerpos monoclonales (Pág. 7, Párr. [0029] [0032]), ya había sido divulgado en el documento D3 que enseña como los anticuerpos generados tienen reactividad cruzada con las proteínas NS1 de los serotipos I, II, III, y IV (Pág. 8, Tabla 2).”

El documento D3 también se refiere a un kit de diagnóstico inmunológico para detectar el antígeno NS1 del virus del dengue que comprende un anticuerpo de captura en combinación con un marcador, en donde los anticuerpos monoclonales comprenden 2E8A5, DV2M6, 4B1A1 y 3B1A15 y los marcadores de detección pueden ser biotina, peroxidasa de rábano (HRP), fosfatasa alcalina, oro coloidal o fluoresceína; los kit pueden detectar específicamente proteínas NS1 de los cuatro

serotipos del dengue y no presentan reacciones cruzadas con otros virus o flavivirus (Pág. 1; Resumen).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia desarrollaría un método como el del documento D3 para obtener anticuerpos alternativos a los del documento D2, y llegaría así al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.”

5.2. Adicionalmente, la Examinadora argumenta que el documento D2 menciona test diagnósticos que incluyen ensayos de ELISA y ensayos de flujo lateral y que emplean los anticuerpos monoclonales y/o policlonales allí explorados, para la detección de la infección del virus del dengue en un sujeto en el suero, plasma, saliva, fluido cerebroespinal, orina, entre otros tejidos (Pág. 7, Col. 3, líneas 64-67) y menciona composiciones efectivas para la detección temprana del dengue (Pág. 7, Col. 3, líneas 44-46).

5.3. Asimismo, la Examinadora señala que las reivindicaciones 4, 5 y 9 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al par de anticuerpos de la reivindicación 3, por lo cual establece que no tienen nivel inventivo.

6. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

6.1. El nivel inventivo de una solicitud se define en la Decisión 486 como:

“Artículo 18. Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

6.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

"2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- Superación de un prejuicio técnico (...).*
- Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- Efecto técnico sorprendente.*

- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias (...).*⁴.

Precisamente, las enseñanzas contenidas en D2 y D3 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto los documentos D2 y D3, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con los anticuerpos monoclonales de la presente solicitud.

6.3. Contrario a lo afirmado por la Examinadora, el documento D2 divulga pares de anticuerpos para la detección de la proteína NS1 del virus del dengue que comprenden un anticuerpo **policlonal** de conejo, junto con uno de los anticuerpos monoclonales de la invención de D2 (columna 4, líneas 14 a 21), mientras que en la presente solicitud se emplean pares de anticuerpos donde ambos anticuerpos son **monoclonales**.

Contrario a lo divulgado en D2, los pares de anticuerpos monoclonales coincidentes reclamados en la presente solicitud son capaces de detectar y distinguir entre los serotipos DV1, DV2, DV3 y DV4 de la proteína NS1 del virus del dengue en un ensayo de flujo lateral (LFA), sin presentar reacción de forma cruzada con ninguna proteína, incluidas las proteínas NS1 de virus estrechamente relacionados tales como el virus Zika y el virus de la fiebre amarilla (página 19, líneas 1 a 5).

6.4. La importancia de la detección de uno o más serotipos del virus del dengue en un paciente, sin que haya una reactividad cruzada con virus relacionados como la fiebre amarilla o el Zika, se evidencia en el tratamiento preciso de la enfermedad con una o más de las vacunas adecuadas según el serotipo particular, además de permitir intervenciones apropiadas de control de infecciones tales como la cuarentena y la institución de procedimientos de brotes. Asimismo, la capacidad de distinguir entre qué serotipo está infectado un paciente es fundamental para determinar si están o no en riesgo de fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de choque del dengue (página 22, líneas 1 a 17).

Desde un punto de vista de salud pública, el uso de pares de anticuerpos combinados de la invención que pueden distinguir los serotipos del virus del dengue es útil para saber cuándo una población está en riesgo de un brote de fiebre hemorrágica. La dinámica del serotipo del virus es un aspecto muy importante de los esfuerzos de vacunación, en esta nueva fase de vacunación contra el dengue con una vacuna tetravalente, la protección equitativa para cada uno de los cuatro serotipos puede abordarse utilizando los pares de anticuerpos coincidentes de la invención como un componente de la vigilancia epidemiológica (página 22, líneas 18 a 30).

6.5. La especificidad de los pares de anticuerpos monoclonales se ilustra en las 3 a 7 de la presente solicitud, donde se evidencia que los pares de anticuerpos reclamados en la presente solicitud pueden detectar los distintos serotipos del virus del dengue. En particular, los pares de anticuerpos 725-55/725-

⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2012. Página 135.

411 y 725-323/725-411 son específicos para detectar la proteína NS1 serotipo 3 del dengue (figuras 3 y 5, respectivamente); el par de anticuerpos 725-323/725-55 detecta NS1 serotipos 3 y 4, pero no 1 y 2 (figura 4); los pares 725-323/724-626 y 724-626/725-55 son específicos para el virus del dengue 4 (figuras 6 y 7, respectivamente). Adicionalmente, en la Figura 9 se evidencia que los pares de anticuerpos indicados en la figura no reaccionan de forma cruzada con la proteína NS1 recombinante del virus de la fiebre amarilla.

En contraste, los ensayos ELISA divulgados en el ejemplo 5 del documento D2 emplean una mezcla de **tres** anticuerpos monoclonales (528.292, 528.1299 y 528.1133) para la detección de los cuatro serotipos del virus del dengue y en ninguno de los ejemplos de la solicitud se evalúa la especificidad de pares de anticuerpos monoclonales.

6.6. Adicionalmente, en el ejemplo 4 de la presente solicitud se muestra un valor para K^{def} del par de anticuerpos 271/912 para unirse a la proteína NS1 del serotipo DV1 de 1.099 nM, y para el par de anticuerpos 626/55 se encontró un valor de 0.06742 nM para unirse a la proteína NS1 del serotipo DV4 era de 0.06742 nM. Los valores para los datos de sensibilidad se encuentran en la Figura 26 y en la Tabla 1 de la solicitud, donde se puede ver la afinidad de los pares de anticuerpos para los distintos serotipos del virus del dengue.

Asimismo, en la Tabla 2 del ejemplo s6 se muestran las secuencias de los epítomos detectados de los 4 serotipos del dengue detectados por los anticuerpos de la invención.

6.7. Con respecto al documento D3, las solicitantes señalan que una persona normalmente versada en la materia no habría incluido las enseñanzas contenidas en esta solicitud en la invención del documento D2, para así obtener los pares de anticuerpos y el método de detección del virus del dengue reclamado en la presente solicitud.

El documento D3 se refiere a un kit diagnóstico que comprende un anticuerpo de captura, el cual es **una combinación de tres anticuerpos monoclonales**: 2E8A5, DV2-M6 y 4B14A1, así como un anticuerpo de detección (3B1A15) combinado con un marcador que puede ser biotina, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, oro coloidal o fluoresceína. El kit comprende además una solución de tratamiento para la muestra a evaluar, un control positivo, un control negativo, una solución concentrada de lavado, una solución cromogénica y una composición líquida de terminación (párrafos [0010] a [0011] y [0044] a [0053]), por lo cual es un kit más complejo que el reclamado en la presente solicitud.

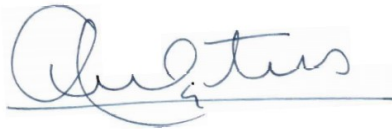
Adicionalmente, el método de obtención de los anticuerpos monoclonales de la invención reclamada en D3, contrario a lo divulgado en la presente solicitud, incluye tres protocolos de inmunización para cada uno de los tres serotipos del dengue evaluados: DV2NS1, DV3NS1 y DV4NS1 (párrafos [0018] a [0021]).

Asimismo, el documento D3 no menciona que el kit reclamado no presente reactividad cruzada con el virus del Zika.

6.8. Teniendo en cuenta lo anterior, los documentos citados en el arte previo, ya sea en combinación o de manera individual, no llevarían a una persona normalmente versada en la materia a obtener los anticuerpos monoclonales ni los pares de anticuerpos reclamados en la presente solicitud. En consecuencia, las reivindicaciones 3 a 5 y 9 a 19 cuentan con nivel inventivo frente a las enseñanzas de D2 y D3.

7. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

0612210co_memorialrespuestaexamen_140920