

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. NC2018/0002510, solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH INC.** Título: **“ESTRUCTURA PEPTÍDICA QUE SE UNE A FACTOR DE CRECIMIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR A CONSTRUIDA CON BUCLES DE CISTINA, COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ELABORACIÓN”**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 14258 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 20 de noviembre de 2020.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios de la Señora Examinadora a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos de la Señora Examinadora:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- se eliminan las reivindicaciones 1 a 23, 25 a 36 y 48 a 51;
- las nuevas reivindicaciones 1 y 3 a 13 corresponden a las antiguas reivindicaciones 24 y 37 a 47, respectivamente;
- en el preámbulo de la nueva reivindicación 1 se elimina la expresión *“se une al factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A) y”*;
- en la nueva reivindicación 1 se adicionan las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 103 a 112 que tiene soporte en las páginas 15 a 17 del Capítulo Descriptivo de la presente invención. De manera similar, a la nueva reivindicación 1 se adicionan las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 534, 535, 538 a 541 (en donde X₁ es norleucina y X₂ es ornitina) y 437 (en donde X₁ y X₂ son norleucina), las cuales estaban comprendidas en la antigua reivindicación 25;
- en la nueva reivindicación 1 se elimina el término *“and”*;

- se adiciona la nueva reivindicación 2 la cual tiene soporte en las antiguas reivindicaciones 24 y 25;
- en la nueva reivindicación 3 se sustituye “*de cualquiera de las reivindicaciones...*” por “*de la reivindicación...*”;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

En cuanto a la objeción de los usos, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminan las reivindicaciones 48 a 51. Así las cosas, ninguna de las reivindicaciones aquí reclamadas se dirigen a un uso, por lo que considero superada la objeción al respecto.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Respecto a la superposición del alcance, nuevamente me permito llamar la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde con el ánimo de facilitar el trámite de la invención se eliminan las antiguas reivindicaciones 1, 25 y 26, y la nueva reivindicación 1 comprende la materia reclamada por la antigua reivindicación 24 y 25. Así las cosas, es completamente claro que la nueva reivindicación 1 es la única reivindicación independiente que ahora comprende las características esenciales de las antiguas reivindicaciones 24 y 25 y además las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 103 a 112. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

En cuanto a la objeción de la nueva reivindicación 10 (antigua reivindicación 44), me permito señalar que dicha reivindicación ahora reclama que el método comprende una etapa de cultivar la célula de la nueva reivindicación 9, en otras palabras, esa célula que se va a cultivar comprende las características esenciales de la nueva reivindicación 9, la cual se refiere a una célula. Así las cosas, la falsa dependencia utilizada en esta reivindicación se ha utilizado correctamente, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

Finalmente, el término varilla si es adecuado en el campo técnico,¹. En este sentido, hacemos referencia al documento citado en pie de pagina en donde se habla de una inserción de un implante de PLGA en forma de varilla (**insertion of a rod-shaped PLGA implant**) en el espacio dorsal subcutáneo de un ratón. De la misma manera, en la presente invención podemos hablar de PLGA en forma de varilla para administración de la formulación.

Por otra parte, en pie de página hacemos también referencia a un artículo sobre **Desarrollo de micro y nano barras de PLGA con alta capacidad de conjugación de ligandos de superficie para una entrega dirigida mejorada.**² De cualquier manera, con el fin de superar la objeción de su despacho, hemos cambiado el término varilla por barra para dar mayor claridad ya que esta terminología es ampliamente utilizada en el campo técnico.

4. Descripción

En cuanto a la objeción del Capítulo Descriptivo, me permito llamar la atención sobre las modificaciones en el Capítulo Descriptivo Modificado, en donde se enmiendan las secuencias de aminoácidos como lo sugiere amablemente la Examinadora. En particular, se sustituye el **SEQ ID NO: 277** por **SEQ ID NO:23** en la tabla 5 ya que este error correspondía a un error de digitación. De manera similar, se corrigen las secuencias de aminoácidos **SEQ ID NO: 218, 417, 419, 420, 426, 428, 430, 432, 436-449, 451-453, 562 y 563**, entre otras basándonos en la solicitud prioritaria. Adjuntamos versión limpia y con control de cambios. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

5. Nivel Inventivo

i) Respecto al nivel inventivo de la invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 14258, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

ii) En primer lugar, me permito señalar que las antiguas reivindicaciones 1 a 23 y 48 a 51 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superadas las objeciones al respecto.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que la nueva reivindicación 1 se encuentra dirigida a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: **SEQ ID NO: 103 a 114, 139, 140, 142, 144 a 146, 224, 435, 534, 535, 538 a 541 y 437.**

Por su parte, **D2** divulga péptidos que interfieren específicamente con la capacidad de VEGF165 para interactuar con el receptor NP-1 o con un complejo de correceptor de VEGFR-2/NP-1, en donde dichos péptidos son útiles para controlar la angiogénesis patológica, como ocurre con el cáncer y otras enfermedades.

¹ https://www.researchgate.net/figure/insertion-of-a-rod-shaped-PLGA-implant-into-the-subcutaneous-dorsal-space-of-the-mouse-a_fig1_6677996

² <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087618304860>

Los péptidos se comportan como antagonistas de la señalización de VEGF165 a través de un mecanismo que implica la competencia por la unión de VEGF165 en el complejo VEGFR-2/NP-1 o NP-1, sin afectar la señalización de VEGF a través de otras vías. Sin embargo, los péptidos de la presente invención se unen al factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A) y no al VEGFR como se divulga en D2. Por lo tanto, es totalmente claro que las características esenciales de la presente invención no son divulgadas por D2.

D3 divulga péptidos que tienen un motivo estructural de nudo de cistina y que comprenden una secuencia diseñada para la especificidad contra la integrina α Ib β 3, que se encuentra en las plaquetas, y un método para usar la misma en terapias antitrombóticas. Los péptidos de D3 utilizan un andamio de nudo de cistina derivado de una proteína o agatoxina relacionada con agutí modificada, en donde se usó una estrategia de selección de biblioteca alternativa para aislar variantes de péptidos que se unían selectivamente a la integrina α Ib β 3 o a las integrinas α Ib β 3 y α V β 3 y se identificaron secuencias de consenso únicas dentro de los péptidos identificados que sugieren eventos de reconocimiento molecular alternativos que dictan diferentes especificidades de unión a integrinas.

Además, los péptidos diseñados impidieron la agregación plaquetaria humana en un ensayo basado en plasma y mostraron una alta afinidad de unión por la integrina α Ib β 3. Sin embargo, y de manera similar que D2, D3 describe péptidos que se unen a la integrina α Ib β 3, que también es significativamente diferente de VEGF-A. Así las cosas, es completamente evidente que ninguno de los documentos citados, solos o en combinación, proporcionarían las características esenciales aquí reclamadas, y mucho menos motivarían a una persona medianamente versada en la materia a generar péptidos que se unen a VEGF-A e inhiben la actividad de VEGF-A, ya que ni D2 ni D3 mencionan este receptor de unión.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que, en el análisis realizado por la Examinadora, esta no objeta la carencia de nivel inventivo para las antiguas reivindicaciones 24 y 25, por lo que la nueva reivindicación 1 sería inventiva debido a que esta comprende la materia reclamada por las antiguas reivindicaciones 24 y 25 y una materia adicional correspondiente a la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 103 a 112. Además, la Examinadora reconoce que los péptidos enumerados en la tabla 35 del Capítulo Descriptivo de la presente invención demuestran un efecto técnico. En particular, a continuación, mostramos un extracto de dicha tabla:

Péptido	Secuencia de aminoácidos
9.54.90.7	GCNIMLPFWGCGRDFECLQQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 103)
9.54.90.10	GCNIMLPFWGCGRDFECVERCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 104)
9.54.90.12	GCNIMLPFWGCGRDFECMSDCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 105)
9.54.90.13	GCNIMLPFWGCGRDFECMNQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 106)
9.54.90.25	GCNIMLPFWGCGRDFECMQTCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 107)
9.54.90.31	GCNIMLPFWGCGRDFECVYQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 108)

9.54.90.44	GCNIMLPFWGCGRDFECFINCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 109)
9.54.90.53	GCNIMLPFWGCGRDFECVSQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 110)
9.54.90.55	GCNIMLPFWGCGRDFECVTECICQYYQSCG (SEQ ID NO: 111)
9.54.90.62	GCNIMLPFWGCGRDFECFYECICQYYQSCG (SEQ ID NO: 112)

En la tabla 35 se encuentran enlistadas las secuencias de aminoácidos que se adicionaron a la nueva reivindicación 1, específicamente las SEQ ID NO: 103 a 112, por lo que se evidencia claramente que esta nueva materia es inventiva a la luz de D2 y D3 y además tiene un efecto técnico asociado a estas ya que los datos de la tabla 36 del Capítulo Descriptivo muestran que las **SEQ ID NO: 103-112** se unen a VEGF-A con alta afinidad e inhiben la actividad de VEGF-A con alta potencia, por lo que una persona medianamente versada en la materia no podría haber esperado razonablemente tal efecto técnico basándose en las enseñanzas de las referencias citadas.

En este punto vale la pena mencionar que la Examinadora señala que la diferencia entre los péptidos de D2 y los péptidos reclamados por la invención son las secuencias de aminoácidos, sin embargo, esta también señala que cualquier persona medianamente versada en la materia que leyera D2 y D3 habría utilizado los péptidos de D2 en las pantallas de la biblioteca de D3 para llegar en el objeto de las reivindicaciones de la invención. No obstante, para dicho versado sería casi imposible llegar a las secuencias de aminoácidos reclamadas en la invención a partir de D2 y D3, debido a que ninguno de dichos documentos menciona que las secuencias específicamente, y además que ninguno de estos se unen a VEGF-A. E incluso, si hipotéticamente dicho versado estuviese motivado por las enseñanzas del arte previo citado, este tendría que llevar a cabo una experimentación exhaustiva que implicaría una inversión económica e intelectual para obtener las secuencias de aminoácidos aquí reclamadas y además realizar ensayos para evidenciar la especificidad de las mismas.

Además, una persona medianamente versada en la materia que lea D2 y D3 no habría esperado razonablemente que un péptido nudo de cistina como EETI-II, que se une e inhibe la actividad de la tripsina, pudiera diseñarse para generar péptidos con afinidades nanomolares por VEGF-A y valores nanomolares de IC₅₀ para la inhibición de la actividad de VEGF-A, es decir, como se evidencia claramente en los ejemplos del Capítulo Descriptivo de la presente invención. Así las cosas, es totalmente claro que ni D2 ni D3 motivan a una persona medianamente versada en la materia a obtener la materia aquí reclamada por lo que la nueva reivindicación 1 y sus dependientes son inventivas a la luz de D2 y D3.

Ahora bien, a pesar de que D2 y D3 se encuentre dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas de los mismos **no son válidas** teniendo en cuenta la deficiencia de estos como se menciona anteriormente. En particular, vale la pena resaltar que ni D2 ni D3 divulgan las secuencias de aminoácidos aquí reclamadas y mucho menos que los péptidos que comprenden dichas secuencias de aminoácidos se uniesen a VEGF-A.

Así las cosas, se puede concluir que de acuerdo a las características y efectos divulgados en D2 y D3, una persona medianamente versada en la materia en lugar de motivarse a obtener la materia reclamada por la presente invención, por el contrario, se alejaría aun más de la misma. Así que D2 y D3 son documentos que no proporciona ninguna guía a una persona medianamente versada en la materia para llegar a la invención. Por lo tanto, dicha persona no tendría ninguna expectativa de éxito al seleccionar aleatoriamente unas secuencias de aminoácidos, dado que D2 y D3 no son una referencia útil, ni proporcionan previsibilidad, para lo que enseña.

Ahora bien, en cuanto a las nuevas reivindicaciones 2 a 13, estas corresponden a reivindicaciones dependientes de la nueva reivindicación 1 por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que estas comprenden todas las características de la reivindicación independiente de la que depende, y además adicionan características adicionales que permiten alejar a la presente invención del arte previo citado.

Por lo tanto, las reivindicaciones 2 a 13 se diferencian de D2 y D3, por las características mencionadas anteriormente, y además el efecto técnico que comprenden, deberían ser consideradas como inventivas a la luz de dichas diferencias con el arte previo citado

En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en D3 a D2, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

iii) Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*³, por lo anterior, me permito llamar la atención de la Examinadora en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

³ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un **proceso creativo e innovador** en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.⁴ Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 14258 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D2 y D3.

Es más, no es posible prever el péptido de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es **fácilmente derivable** por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un **efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados**, como en la presente invención. Por lo anterior, **nada en el arte previo sugiere ni enseña** esta invención.

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. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D2 y D3, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio;
- Capítulo Descriptivo Modificado.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

⁴ Íbidem.