

**25ª Sesión del Comité Permanente de Derecho de Patentes de la OMPI
Ginebra, 13/12/2016**



**Evaluación de la Actividad Inventiva en el
examen de patentes biotecnológicas**
**Assessment of Inventive Step in
biotechnology patent examination**

Beatriz Pérez Esteban

Evaluación de la Actividad Inventiva *Assessment of Inventive Step*

Actividad Inventiva:
Inventive Step:

Se considera que una invención implica una **actividad inventiva** si aquélla no resulta del **estado de la técnica** de una manera evidente para **un experto en la materia**. (LP 11/1986).

*An invention shall be considered as involving an **inventive step** if, having regard to the **state of the art**, it is not obvious to a **person skilled in the art**. (European Patent Convention).*

Los elementos constituyentes del concepto de Actividad inventiva

Elements that make up the concept of inventive step

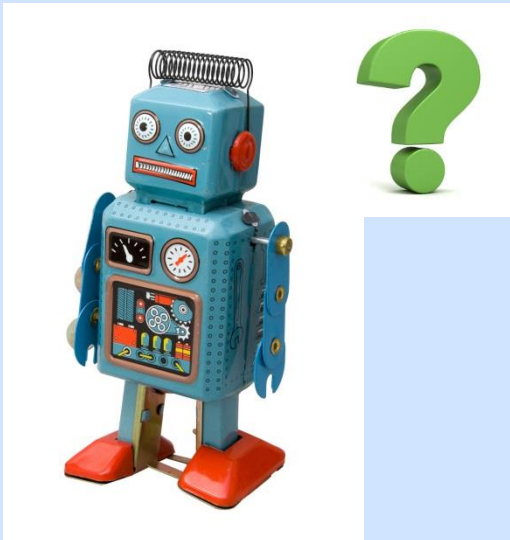
- El **estado de la técnica**: todo lo que haya sido hecho accesible al público antes de la fecha de presentación de la solicitud (o fecha de prioridad).
- *The **state of the art**: It shall be held to comprise everything made available to the public before the date of filing of the patent application. (Or before the priority date).*
- **Evidente**: Significa lo que no va más allá del progreso normal de la tecnología, y no involucra el ejercicio de competencias y conocimientos más allá de lo esperado por el experto en la materia, sino lo que sigue simplemente y lógicamente los avances del estado de la técnica.
- ***Obvious**: It means that which does not go beyond the normal progress of technology but merely follows plainly or logically from the prior art, i.e. something which does not involve the exercise of any skill or ability beyond that to be expected of the person skilled in the art.*

Los elementos constituyentes del concepto de Actividad inventiva

Elements that make up the concept of inventive step

El **experto en la materia**: Una persona (o equipo) ficticia que tiene acceso a todo el conocimiento en su campo técnico, pero no posee capacidad inventiva.

*The person **skilled in the art**: A fictitious skilled person (or team) who is presumed to have access to everything in the “state of the art” but lacks inventive capacity.*



“No es un genio de la mecánica ni un ignorante en ese campo”.

“Neither a mechanics genius nor an ignorant of this field”.

La Evaluación de la Actividad Inventiva – La subjetividad

Assessment of Inventive Step – Subjectivity

El **estado de la técnica** se puede establecer de un modo razonablemente objetivo mediante la búsqueda.

*The **state of the art** can be established in a reasonably objective way through searching.*

Sin embargo, lo que no es evidente para una persona puede serlo para otra. La **evidencia** podría ser subjetiva.

*Nevertheless, what is obvious for someone might not be obvious for someone else. **Obviousness** might be subjective.*

La Evaluación de la Actividad Inventiva – El Método Problema-Solución

Assessment of Inventive Step–The Problem-and-Solution Approach

Las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes elaboraron el llamado **“Método Problema-Solución”** para juzgar la actividad inventiva del modo más objetivo posible.

*The Boards of Appeal of the European Patent Office developed a method called **“The Problem-and-Solution Approach”** to assess inventive step in the most objective way.*

El Método Problema-Solución The Problem-and-Solution Approach

1. Identificar el/los **documento/s** del estado de la técnica **más cercano/s**.
Identify the closest prior art.

1.1. Determinar las **características técnicas distintivas**.
Determine the distinguishing technical features.

1.2. Determinar el **efecto técnico producido** por esas características distintivas.
Determine the technical effect produced by those distinguishing features.

El Método Problema-Solución The Problem-and-Solution Approach

2. Definir el **problema técnico objetivo** que debe resolverse.

*Formulation of the **objective technical problem** to be solved.*

3. Decidir si un experto en la materia habría llegado a **la misma solución reivindicada** partiendo del documento más cercano del estado de la técnica (o combinándolo con otro documento) **para resolver el problema técnico planteado**.

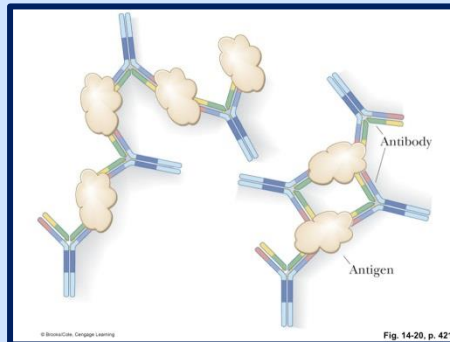
*Determine whether the skilled person would have arrived at **the same claimed solution** after studying the closest prior art (or combining it with another document) in order **to solve the objective technical problem**.*

Caso de evaluación de actividad inventiva (I)

Case study of assesment of inventive step (I)

Anticuerpos

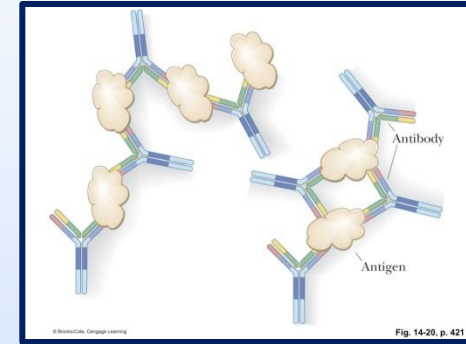
Antibodies



Caso de evaluación de actividad inventiva (I) Case study of assesment of inventive step (I)

Los **anticuerpos monoclonales** son ampliamente utilizados en terapia (tumoral) y para diagnóstico de enfermedades

Monoclonal antibodies are widely used in (cancer) therapy and for the for the diagnosis of diseases.



ESTADO DE LA TÉCNICA:

Método de Köhler & Milstein, 1975 (Técnica para producir anticuerpos monoclonales usando hibridomas).

PRIOR ART:

Köhler & Milstein Method, 1975 (Technique of hybridomes for producing monoclonal antibodies).

Caso de evaluación de actividad inventiva (I) Case study of assesment of inventive step (I)

Antígeno
nuevo e inventivo

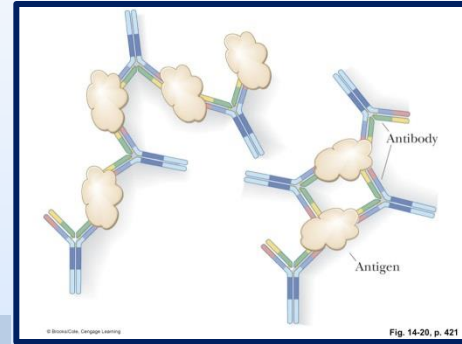


Anticuerpo monoclonal
también será
nuevo e inventivo

Antigen
new and inventive



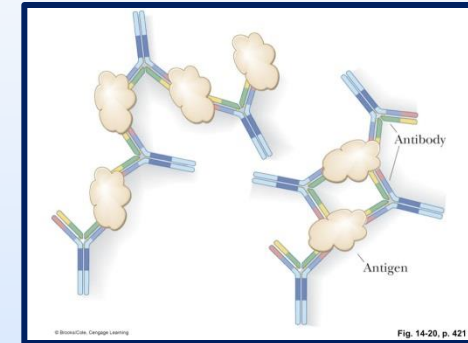
Monoclonal antibody
*will also be
new and inventive*



Caso de evaluación de actividad inventiva (I) Case study of assesment of inventive step (I)

La producción de anticuerpos monoclonales que reaccionan con un antígeno no conocido **tiene actividad inventiva**.

*The production of monoclonal antibodies that react with an unknown antigen **is inventive**.*



La producción de anticuerpos monoclonales que reaccionan con un antígeno ya conocido **no tiene actividad inventiva**.

*The production of monoclonal antibodies that react with an already known antigen **does not involve an inventive step**.*

Caso de evaluación de actividad inventiva (I)

Case study of assesment of inventive step (I)

Antígeno conocido

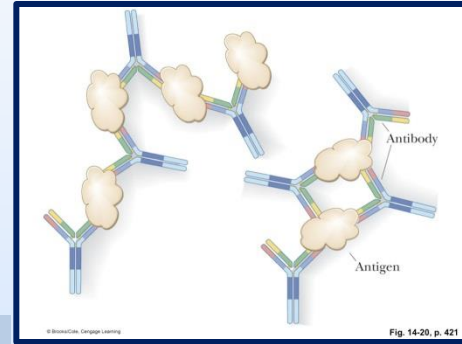


Anticuerpo monoclonal podrá tener actividad inventiva

Already known antigen



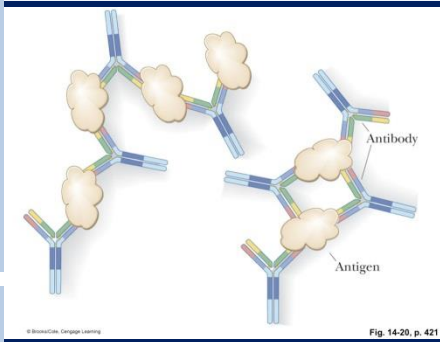
Monoclonal antibody could involve an inventive step



Caso de evaluación de actividad inventiva (I) Case study of assesment of inventive step (I)

... **si** el anticuerpo se ha obtenido por una **mejora** no obvia **del método** de Köhler & Milstein (e.g., se ha mejorado el protocolo de inmunización o el proceso de selección).

... **if the antibody has been obtained by a non obvious improvement of the Köhler & Milstein Method** (e.g., improved immunization protocol, improved selection process).



... **si** el anticuerpo supone una **mejora** respecto a los **otros anticuerpos** que reaccionan con el mismo antígeno (e.g., mayor especificidad, ventajas diagnósticas o terapéuticas).

... **if the antibody is better, in any way, than other antibodies that react with the same antigen** (e.g., higher specificity, diagnostic or therapeutic advantages).

Caso de evaluación de actividad inventiva (II) Case study of assesment of inventive step (II)

Microorganismos *Microorganisms*



Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (II)

Case study of assesment of inventive step (II) (Fictitious)

REIVINDICACIONES:

1. Cepa de *Bacterium bacter*, con nº de acceso ATCC 1234.
2. Uso de la cepa de la reivindicación 1 para producir el compuesto P.
3. Método de obtención de cepas hiperproductoras del compuesto P mediante la **delección del gen Z** en la cepa de la reivindicación 1.
4. Cepas de *Bacterium bacter* en las que se ha **delecionado el gen Z** empleando el método de la reivindicación 3.



CLAIMS:

1. Strain of *Bacterium bacter*, Acc number ATCC 1234.
2. Use of the strain of claim 1 to produce compound P.
3. Method for obtaining strains that overproduce compound P, by deleting Z gene in the strain of claim 1.
4. *Bacterium bacter* strains in which Z gene has been deleted using the method of claim 3.

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (II) Case study of assesment of inventive step (II) (Fictitious)

ESTADO DE LA TÉCNICA:

D01. Cepa de *Bacterium bacter*, con nº de acceso ATCC 5678, que produce el compuesto P.

D02. Manual, ampliamente conocido en el estado de la técnica, que divulga la ruta metabólica del compuesto P (en la que el gen Z inhibe la producción de P), y técnicas generales de mutagénesis dirigida (incluyendo delección).

PRIOR ART:

D01. Strain of *Bacterium bacter*, Acc number ATCC 5678, that produces compound P.

D02. A manual, widely known in the state of the art, which discloses the metabolic pathway of compound P (in which Z gene inhibits the production of P), and general techniques of site-directed mutagenesis (including deletion).



Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (II) Case study of assesment of inventive step (II) (Fictitious)

CLAIMS:

1. Strain of **Bacterium bacter**, Acc number ATCC 1234.
2. **Use of the strain of claim 1 to produce compound P.**
3. **Method for obtaining strains that overproduce compound P, by deleting Z gene in the strain of claim 1.**
4. **Bacterium bacter** strains in which **Z gene** has been **deleted** using the method of claim 3.



Las reivindicaciones 1 (la **cepa**) y 2 (su **uso para producir P**) son una alternativa evidente para el experto en la materia, por lo que **no tienen actividad inventiva**. (Aunque sí son nuevas)...

*Claims 1 (the **strain**) and 2 (its **use for producing X**) are an obvious alternative to the skilled person, so they **do not involve an inventive step**. (Although they are new)...*

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (II)

Case study of assessment of inventive step (II) (Fictitious)

CLAIMS:

1. Strain of ***Bacterium bacter***, Acc number ATCC 1234.
2. Use of the strain of claim 1 to produce compound P.
3. Method for obtaining strains that overproduce compound P, by deleting Z gene in the strain of claim 1.
4. ***Bacterium bacter*** strains in which Z gene has been deleted using the method of claim 3.



.... Si la cepa reivindicada (ATCC 1234) produjera el compuesto P en una cantidad significativamente mayor que la cepa del estado de la técnica (ATCC 5678), las reivindicaciones 1 y 2 **podrían tener actividad inventiva**.

... If the claimed strain (ATCC 1234) produced the compound P in an amount significantly higher than the strain of the prior art (ATCC 5678), claims 1 and 2 **could involve an inventive step**.

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (II)

Case study of assessment of inventive step (II) (Fictitious)

CLAIMS:

1. Strain of ***Bacterium bacter***, Acc number ATCC 1234.
2. Use of the strain of claim 1 to produce compound P.
3. **Method** for obtaining strains that **overproduce compound P**, by deleting Z gene in the strain of claim 1.
4. ***Bacterium bacter*** strains in which Z gene has been **deleted** using the method of claim 3.



La reivindicación 3 (**el método de obtención de cepas hiperproductoras**), **no tiene actividad inventiva**. Dado que se conocen en el estado de la técnica tanto la ruta metabólica del compuesto P como las técnicas de mutagénesis utilizadas en el método, la eliminación de un gen represor (usando técnicas ya conocidas) para aumentar la producción del compuesto P sería obvia para el experto en la materia.

Claim 3 (method for obtaining overproducing strains), cannot be regarded as inventive. Since both the metabolic pathway of compound P and the mutagenesis techniques used in the method are known in the prior art, the removal of a repressor gene (using known techniques) to increase the production of compound P would be obvious to the skilled person.

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (II) Case study of assessment of inventive step (II) (Fictitious)

CLAIMS:

1. Strain of **Bacterium bacter**, Acc number ATCC 1234.
2. **Use of the strain of claim 1 to produce compound P.**
3. **Method for obtaining strains that overproduce compound P, by deleting Z gene in the strain of claim 1.**
4. **Bacterium bacter strains in which Z gene has been deleted using the method of claim 3.**

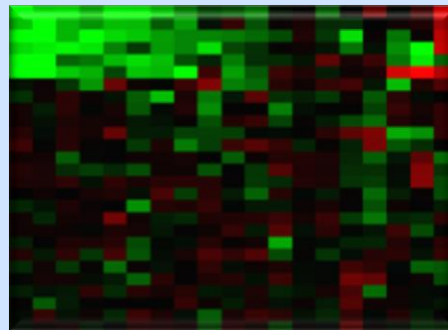


La reivindicación 4 (**cepas con el gen Z deletado**), **tampoco** será **inventiva**, ya que las bacterias de la reivindicación 4 se obtendrán del método de la reivindicación 3 de manera evidente y necesaria.

Claim 4 (strains in which Z gene has been deleted) will neither be inventive, since the bacteria of claim 4 will be obtained from the method of claim 3 in an obvious and necessary manner.

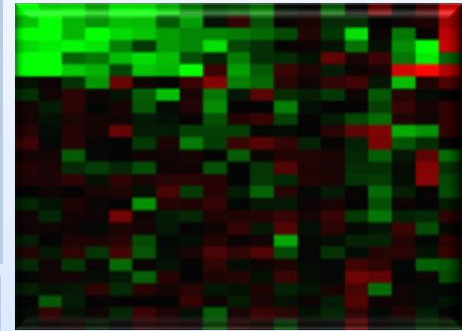
Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III)
Case study of assesment of inventive step (III) (Fictitious)

**Polimorfismos
genéticos**
*Genetic
polymorphisms*



Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III) Case study of assessment of inventive step (III) (Fictitious)

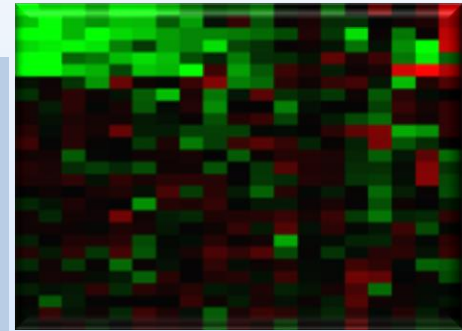
- **Polimorfismo genético**: una variación en un gen o en un fragmento nucleotídico (ARNm, ADNc...) que se asocia a un fenotipo.
- **SNP**: variación de una única base de la secuencia de ADN.
- *Genetic polymorphism: a variation in a gene or in a nucleotidic fragment (mRNA, cDNA), linked to a phenotype.*
- *SNP (single nucleotide polymorphism): variation of a single base of the DNA sequence.*



Con frecuencia, **las variaciones en la expresión** de uno o varios polimorfismos se emplean como **biomarcadores** para el diagnóstico o pronóstico de una enfermedad, o para predecir la respuesta a un fármaco.

*Variations in the expression of one or more polymorphisms are often used as **biomarkers** for the diagnosis or prognosis of a disease, or to predict the response to a drug.*

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III) Case study of assesment of inventive step (III) (Fictitious)



REIVINDICACIONES:

1. Método para el diagnóstico *in vitro* de la enfermedad X que comprende determinar el nivel de expresión del polimorfismo A, y donde el aumento de la expresión de A es indicativo del padecimiento de la enfermedad X.

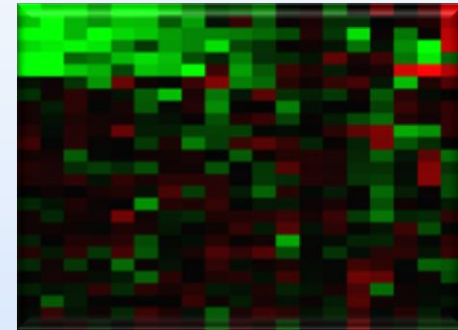
CLAIMS:

1. *Method for the in vitro diagnosis of disease X, the method comprising the quantification of the level of expression of polymorphism A, where the increase of A expression is indicative of suffering X disease.*

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III) Case study of assesment of inventive step (III) (Fictitious)

ESTADO DE LA TÉCNICA:

D01 divulga un método **basado en el análisis de la expresión de otros polimorfismos** para diagnosticar la enfermedad X, estando estos polimorfismos localizados en el mismo gen que el polimorfismo A.



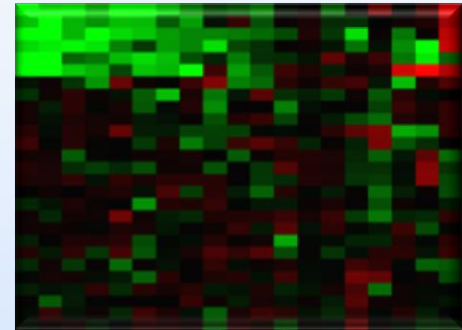
PRIOR ART:

D01 discloses a method **based on the analysis of the expression of other polymorphisms** for diagnosing X disease, these polymorphisms being located in the same gene as the polymorphism A.

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III) Case study of assesment of inventive step (III) (Fictitious)

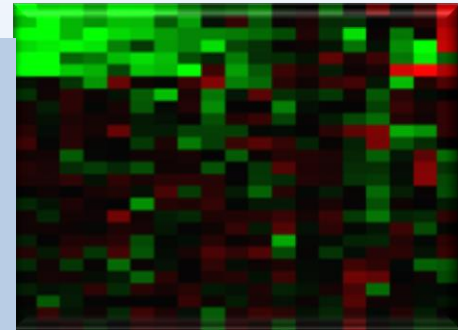
El documento D01 **afecta la actividad inventiva** de la reivindicación de método de diagnóstico basado en la expresión del biomarcador A, ya que los experimentos de expresión diferencial se consideran rutinarios en el estado de la técnica...

*Document D01 **affects the inventive step** of the diagnostic method based on the expression of biomarker A claim, since differential expression experiments are considered to be routine in the state of the art...*



Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III) Case study of assesment of inventive step (III) (Fictitious)

... La reivindicación **podría tener actividad inventiva** si la invención mostrara algún **efecto técnico sorprendente** (e.g., menos falsos positivos o falsos negativos), o si se superaran dificultades técnicas de los métodos existentes (e.g., el método es más sensible o más específico, o se había investigado anteriormente la expresión diferencial de biomarcador A y no se había asociado con al enfermedad X).

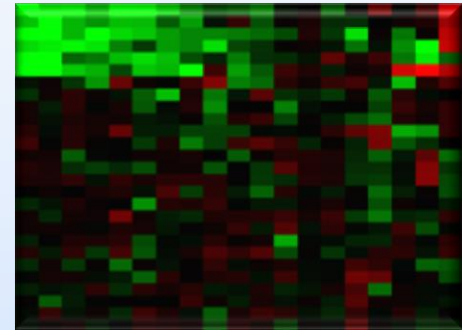


*... The claim **could be inventive** if the invention showed any **surprising technical effect** (e.g., less false positives or false negatives), or if it overcame technical difficulties of existing methods (e.g., the method is more sensible or more specific, or the differential expression of biomarker A had previously been investigated and had not been associated with disease X).*

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III) Case study of assesment of inventive step (III) (Fictitious)

REIVINDICACIONES:

1. Método para el diagnóstico *in vitro* de la enfermedad X que comprende determinar el nivel de expresión del biomarcador A en linfocitos de sangre periférica, y donde el aumento de la expresión de A es indicativo del padecimiento de la enfermedad X.



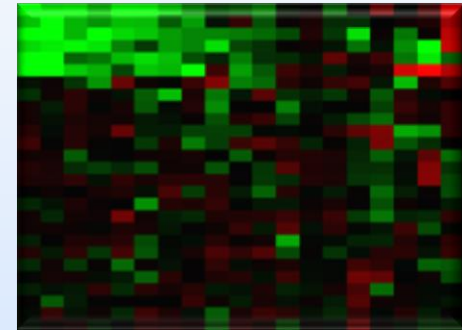
CLAIMS:

1. *Method for the in vitro diagnosis of disease X, the method comprising the quantification of the level of expression of biomarker A in peripheral blood lymphocytes, where the increase of A expression is indicative of suffering X disease.*

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III) Case study of assesment of inventive step (III) (Fictitious)

ESTADO DE LA TÉCNICA:

Varios documentos divulgan métodos de diagnóstico de la enfermedad X (e.g., un tipo de cáncer) basados en el análisis de la expresión de **distintos biomarcadores** en muestras sólidas **de biopsia tumoral**.



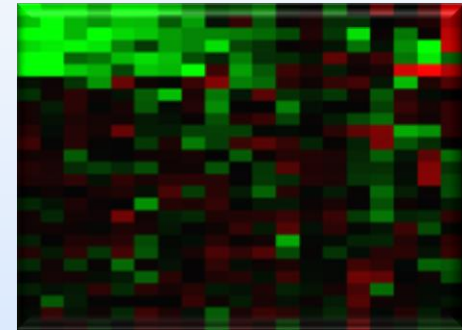
PRIOR ART:

Several documents disclose diagnostic methods for disease X (e.g., a type of cancer) based on the analysis of the expression of **different biomarkers** in solid samples of a **tumor biopsy**.

Caso (ficticio) de evaluación de actividad inventiva (III) Case study of assessment of inventive step (III) (Fictitious)

La reivindicación **tiene actividad inventiva**, ya que **resuelve el problema técnico** de diagnosticar el cáncer de tipo X mediante un método menos invasivo que los descritos en el estado de la técnica.

Es esencial que los datos presentados en la descripción avalen que el método funciona con ARNm de linfocitos de sangre periférica, y que no se precisa biopsia.



*The claim **involves an inventive step**, since it **solves the technical problem** of diagnosing type X cancer by a less invasive method than those described in the state of the art.*

It is essential that the data disclosed in the description prove that the method works with mRNA from peripheral blood lymphocytes, and that no biopsy is required.

Caso de evaluación de actividad inventiva (IV)

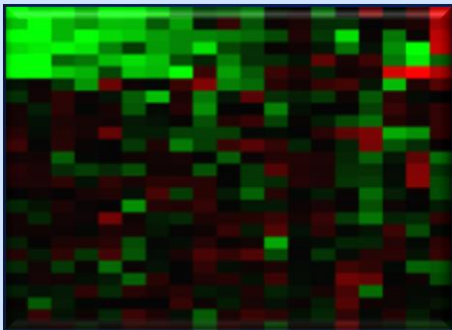
Case study of assesment of inventive step (IV)

REIVINDICACIONES

1. Método para la determinación del riesgo de un individuo de sufrir reestenosis tras la implantación de un *stent* que comprende: a) obtener el ADN de una muestra del individuo; b) analizar dicha muestra para determinar el genotipo de al menos un polimorfismo de base única (SNP) seleccionado entre SNP1, SNP2, SNP3 y SNP4, en el gen CCNB1, tal y como se definen en la figura 3, donde la presencia del genotipo TT de SNP1, del genotipo CC de SNP2, del genotipo GG de SNP3 y del genotipo GG de SNP4, es indicativa del riesgo de sufrir reestenosis.

CLAIMS

1. Method for determining the risk of an individual of developing restenosis after the implantation of a *stent* which comprises: a) obtaining genomic DNA from a sample of the individual; b) analysing said sample to determine the genotype of at least one single-nucleotide polymorphism (SNP) selected from SNP1, SNP2, SNP3 and SNP4, in the CCNB1 gene, as defined in figure 3, where the presence of the TT genotype of SNP1, of the CC genotype of SNP2, of the GG genotype of SNP3 and of the GG genotype of SNP4, is indicative of the risk of developing restenosis.

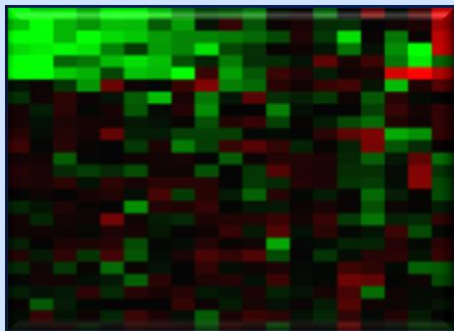


Caso de evaluación de actividad inventiva (IV)

Case study of assesment of inventive step (IV)

La presente solicitud divulga la provisión de marcadores genéticos tipo SNP para la determinación del riesgo que tiene un individuo de sufrir restenosis después de una angioplastia coronaria.

The present application pertains to the provision of 6 different SNPs (SNP1 to SNP6) in the cell cycle regulatory genes: CCNB1, CCNA1 and CDNK1A, respectively as marker for determining the risk of an individual of developing restenosis after implantation of a stent.



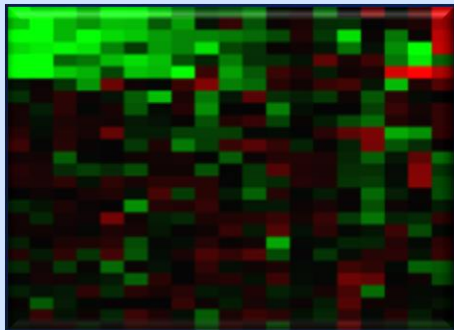
Caso de evaluación de actividad inventiva (IV) Case study of assesment of inventive step (IV)

D01

- A method for diagnosing the risk of restenosis after coronary angioplasty, comprising the following steps (i) to (iii):
 - (i) analyzing two or more polymorphisms selected from the group consisting of the following (1) to (6) in a nucleic acid sample;

.....

El documento D01 representa el estado de la técnica más cercano al objeto de la invención. Divulga un método para determinar el riesgo de sufrir restenosis posterior a una angioplastia coronaria que comprende la determinación de 2 o más polimorfismos de entre 6 divulgados. Esos polimorfismos se encuentran en los genes divulgados en la reivindicación 1, los cuales tienen una relación directa con la enfermedad.



D1 discloses a method for assessing the risk of an individual to a cardiovascular disease (including restenosis) also after stent implantation (whole document, abstract, and claims 1-15). The method of D1 comprises determining the presence of polymorphism in cell cycle genes.

Caso de evaluación de actividad inventiva (IV) Case study of assesment of inventive step (IV)

D02

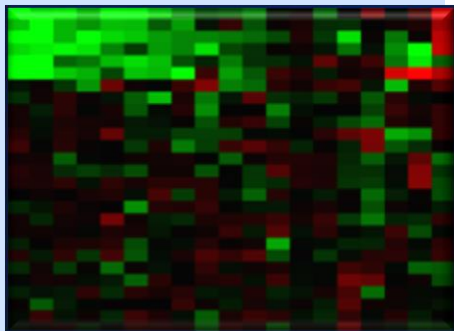
ROLE OF THE CDKN1A/P21, CDKN1C/P57, AND CDKN2A/P16 GENES IN THE RISK OF ATHEROSCLEROSIS AND MYOCARDIAL INFARCTION.

Cell Cycle 2007 Mar 31;6(5):620-5. Epub 2007 Mar 31.

Isabel Rodríguez, Elicer Coto, Julián R Reguero, Pelayo González, Vicente Andrés, Iñigo Lozano,
María Martín, Victoria Alvarez, César Moris

Atherosclerosis is characterized by excessive proliferation of neointimal leukocytes and vascular smooth muscle cells (VSMCs). In mice, the manipulation of cell cycle inhibitors such as CDKN1B (p27) and CDKN1A (p21) modifies the risk of developing atherosclerosis. In humans, CDKN1A, CDKN1B and CDKN1C (p57) are differentially expressed in normal versus atherosclerotic vessels.

D02 divulga un método de identificación de SNPs en genes reguladores del ciclo celular, cuya manipulación modifica el riesgo de desarrollar aterosclerosis en ratones. En concreto, el estudio divulga un método de detección de polimorfismos en los genes CDKN1A, 1C y 2A, y su relación con el riesgo de sufrir infarto de miocardio.



D2 (abstract, tab. 2, p. 622, col. 1 and the whole document)

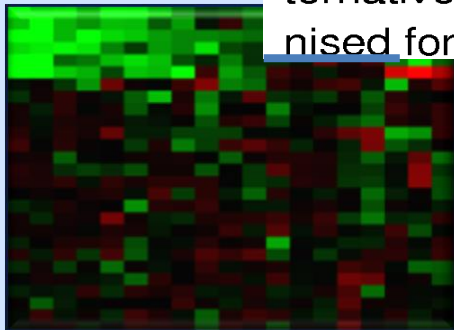
disclose the link between
SNP in cell cycle genes (including CDKN1A) and atherosclerosis/restenosis

Caso de evaluación de actividad inventiva (IV) Case study of assesment of inventive step (IV)

Por tanto, a la luz del estado de la técnica anterior, al elección de genes reguladores de ciclo celular como las ciclinas CCNB1, CCNA1 o CDKN1A, sería obvio para el experto en la materia que quisiera encontrar marcadores genéticos polimórficos alternativos a los existentes, en esos genes, siendo una cuestión rutinaria en este campo de la técnica, la realización de estudios de asociación genotipo-fenotipo.

Por tanto, las reivindicaciones 1-15 carecerían de actividad inventiva según lo mencionado en el art. 33 (3) del PCT.

Therefore, from the teachings of D01 and D2, the use of cell cycle gene polymorphism as marker for restenosis is very well known. Thus finding new polymorphism in an other already known cell cycle gene represents an obvious alternative for the one skilled in the art. Thus, no inventive step can be recognised for the subject-matter of claim 1.

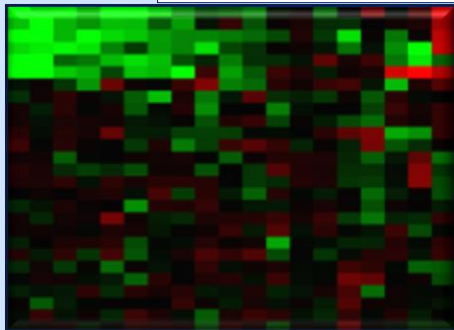


Caso de evaluación de actividad inventiva (IV)

Case study of assesment of inventive step (IV)

CLAIMS

1. Method for determining the risk of an individual of developing restenosis after the implantation of a stent which comprises: a) obtaining genomic DNA from a sample of the individual, and b) analysing said sample to determine the genotype of at least one single-nucleotide polymorphism (SNP) selected from rs350099 (SNP1), rs350104 (SNP2), rs164390 (SNP3) and rs875459 (SNP4) in the CCNB1 gene, wherein the presence of the TT genotype of SNP1, the CC genotype of SNP2, the GG genotype of SNP3 and the GG genotype of SNP4, is indicative of the risk of developing restenosis.

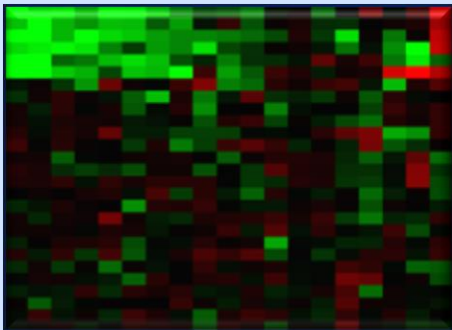


Caso de evaluación de actividad inventiva (IV)

Case study of assessment of inventive step (IV)

D1 discloses a method for determining the risk of developing a cardiovascular disease by genotyping SNP in linkage disequilibrium (LD) with CKDN2A and/or CKDN2B, which are cell cycle gene (claims 1-11). Among the cardiovascular diseases which fall under the scope of the method of D1 in-stent restenosis are cited (p. 4, l. 25-26, and p. 19, l. 12-27). D1 moreover, discloses (p. 56, l. 7-12) a kit for carrying out the method of D1 comprising oligonucleotides for detecting altered nucleic acid (i.e. SNP9) of CKDN2A and/or CKDN2B.

Thus, in view of D1, the ED is the opinion that the common general concept defined by the AP and linking the subject-matter of the inventions as identified in the ESOP, can be seen as the provision of a SNP located in a cell cycle gene for determining the risk of restenosis after stent implantation is anticipated by D1.

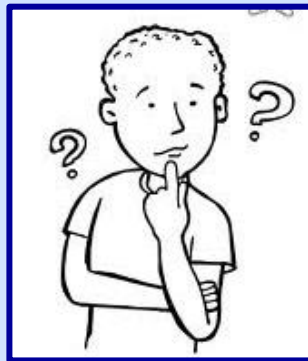


In the light of the objection put herein above, D1 is still considered as being the closest prior art the subject-matter of claims 1-16, and the objections under Art. 56 EPC raised in the ESOP against previous claims 1-15 are maintained for present claims 1-16.

Beatriz Pérez Esteban
beatriz.perez@oepm.es



Muchas gracias por su atención
Thank you for your attention



¿Preguntas?
Any questions?

Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM)