

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181053- -00009-0000

Fecha: 2013-12-10 16:31:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín
María Clara Múnera
Eddic Manotas
Adrián Santamaría

Re: Expediente N°. 11-181.053

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTÍGENOS DE VIRUS DE
SINCICIO RESPIRATORIO RECOMBINANTES."

Solicitante: GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. y ID BIOMEDICAL
CORPORATION OF QUEBEC

Nuestra Ref: P2011/000221

RESPUESTA AL OFICIO No. 13234, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 030
DE FECHA 30 DE JULIO DE 2013
(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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 27 de diciembre de 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se modifica la Reivindicación 1 para incluir la limitación de la antigua Reivindicación 3;
- se especifica en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) que el aminoácido sustituido es asparagina;
- se eliminan las Reivindicaciones originales 3, 9 a 11, 14, 16 a 28, 31, 36 a 42, 44, 46 y 47;
- se introduce la nueva Reivindicación 8, la cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 9;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- se reenumeran las reivindicaciones originales conforme a la respectiva correspondencia.

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 éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- i) La Examinadora solicita definir en la Reivindicación 1 el antígeno por su secuencia específica de aminoácidos y advierte que dicha reivindicación se refiere a modificaciones que alteran glicosilación, lo cual no está sustentado de manera suficiente en la descripción.

ii) Adicionalmente, en la Reivindicación 2 la composición se debe definir por sus ingredientes o secuencia de aminoácidos y las proporciones de los mismos. Se sugiere definir la proteína a partir de su secuencia específica de aminoácidos.

iii) En las reivindicaciones 2 -11, 13, 16-22, 25, 28 29, 31-33, se mencionan las modificaciones haciendo referencia solo al dominio, sin definir las secuencias de las mismas, por tanto la Examinadora solicita definir el antígeno por su secuencia específica de aminoácidos y las secuencias de las modificaciones.

iv) La Reivindicación 36 menciona las expresiones “3D-MPL, QS21, HRB, IIRA” que son términos imprecisos, se sugiere incluirlos por su denominación común y además se solicita definir la composición por sus características técnicas y no por su adyuvante únicamente.

v) En la Reivindicación 5 no se define el aminoácido que es sustituido.

vi) La Reivindicación 15 no es concisa, no permite identificar el objeto que se busca proteger.

vii) En la Reivindicación 39, la expresión: “menos de” es relativa por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica, la Examinadora sugiere sustituirla por un término o rango concreto.

viii) La Reivindicación 40 la expresión "adecuado para administrarse a un neonato" no permite definir al adyuvante.

ix) La Reivindicación 41, se refiere a un polipéptido de proteína G, lo cual no está sustentado de manera suficiente en la descripción.

x) En la Reivindicación 43 el ácido nucleico no está definido a partir de la secuencia de nucleótidos ni se indica el número de la misma.

xi) Las reivindicaciones 15 y 45 se refieren a un valor de 95% (de identidad de una secuencia) lo que no permite establecer la secuencia nucleótida exacta a la que se refiere.

xii) En la Reivindicación 45 se define el ácido nucleico en términos de secuencias de aminoácidos que codifica y por resultado a alcanzar como lo es que híbrida bajo condiciones astringentes sobre sustancialmente su longitud entera a SEQ ID NO 21, lo que no permite establecer la secuencia nucleótida del mismo. Se sugiere definirlo por su secuencia de nucleótidos indicando el número de la misma (SEQ ID No)

b- i) En primer lugar, respetuosamente llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, orientados por las amables recomendaciones de la Examinadora, la nueva Reivindicación 1 reclama específicamente el antígeno del virus de sincicio respiratorio (RSV) recombinante que comprende el polipéptido de proteína F que presenta por lo menos una modificación que altera la glicosilación, la cual comprende una sustitución de uno o más aminoácidos que comprende y/o es adyacente al aminoácido correspondiente a la posición 500 de SEQ ID NO: 2.

Considerando la información anterior, se superan los cuestionamientos de claridad toda vez que el antígeno es definido por la secuencia de aminoácidos, la cual es SEQ ID NO: 2 y las modificaciones que alteran glicosilación son limitadas a aquellas que incluyen una sustitución de uno o más aminoácidos que comprende y/o es adyacente al aminoácido correspondiente a la

posición 500 de SEQ ID NO: 2. El sustento para esta modificación se encuentra en la página 12, líneas 1 a 15 del Capítulo Descriptivo.

ii) Considerando la modificación efectuada en la Reivindicación 1, donde se define la secuencia de aminoácidos indicado que ella corresponde a la SEQ ID NO: 2, y dado que la Reivindicación 2 depende de dicha Reivindicación 1, la Reivindicación 2 ahora es clara puesto que en ella indirectamente se define la proteína a partir de su secuencia específica de aminoácidos.

iii) El cuestionamiento de las Reivindicaciones 2 -11, 13, 16-22, 25, 28 29, 31-33 se considera superado con la precisión realizada en la Reivindicación 1, pues en ella se define la secuencia de aminoácidos del antígeno. Dado que el concepto inventivo está especificado en la Reivindicación 1, las modificaciones adicionales planteadas en las reivindicaciones dependientes resultan claras.

iv) Dado que se eliminaron las Reivindicaciones 3, 9 a 11, 14, 16 a 28, 31, 36 a 42 y 44, cualquier cuestionamiento relacionado con estas reivindicaciones se considera superada.

v) En la Reivindicación 5 (nueva Reivindicación 4) se menciona ahora que el aminoácido que sustituido es asparagina.

vi) En relación con la falta de concisión de la antigua Reivindicación 15 (nueva Reivindicación 11), me permito hacer énfasis en el hecho que dicha Reivindicación es concisa y proporciona una definición estructural para el antígeno RSV por medio de tres opciones que corresponden al mismo concepto inventivo desarrollado por el inventor, la primera de ellas define el antígeno que corresponde al polipéptido de secuencia SEQ ID NO: 22. La segunda opción se refiere al polipéptido codificado por la secuencia SEQ ID NO:21 o codificada por una secuencia de polinucleótido que hibrida bajo condiciones astringentes sobre **la longitud entera** a la secuencia SEQ ID NO:21, para cualquier persona versada en la materia es claro que la secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia SEQ ID NO:21 o por la cadena sencilla que hibridiza sobre la longitud entera de SEQ ID NO:21 no es otra que la SEQ ID NO: 22 o sea, el mismo concepto inventivo. Finalmente, es un derecho del solicitante velar porque las modificaciones conservadoras, que no causan un efecto en funcionalidad de la molécula, no den

lugar a que su invento sea copiado por terceros, sin que ello implique una infracción, siendo así, para cualquier persona versada en la materia es claro comprender el alcance de un polipéptido que tiene por lo menos 95% de identidad de secuencia a SEQ ID NO:22, sea dicho de paso que este tipo de redacción es una práctica comúnmente aceptada en relación con las patentes. Así las cosas, no es acertado afirmar que la antigua Reivindicación 15 (nueva Reivindicación 11) no sea clara o que a ella le falte concisión, pues si bien su alcance no se refiere a una única secuencia, las opciones planteadas son limitativas y se refieren a las variaciones estructurales de un único concepto inventivo.

vii) Respecto a la Reivindicación 43 (nueva Reivindicación 18) y su falta de claridad debido a que el ácido nucleico recombinante reclamado no está definido por su secuencia de polinucleótidos, me permito recordarle a la Examinadora que en las Reivindicaciones 1 a 15 se define claramente la secuencia de aminoácidos del polipéptido reclamado y existe una relación directa entre la secuencia de una molécula de ácido nucleico y la secuencia de aminoácidos que dicha secuencia codifica. Así las cosas, cualquier persona versada en la materia sabe que la información genética, se escribe a partir de cuatro letras, que corresponden a las bases nitrogenadas (A, C, G y T), las cuales van agrupadas de tres en tres. Cada grupo de tres se llama codón y está encargado de codificar **un aminoácido o un símbolo de puntuación (Comienzo, parada)**. Además, dicha persona conoce que existe un código genético y ya se sabe cuál codón, de los 64 codones existentes, que codifica cada uno de los 20 aminoácidos.

Siendo así, es absolutamente claro para una persona medianamente versada en la materia definir un polinucleótido a partir de la secuencia de aminoácidos que dicho polinucleótido codifica, pues cualquier persona versada en la materia está en capacidad de deducir una secuencia de polinucleótidos a partir de la secuencia de aminoácidos que ella codifica. En vista de los argumentos expuestos, la nueva Reivindicación 18 es absolutamente clara.

viii) En relación con la falta de claridad de la antigua Reivindicación 45 (nueva Reivindicación 19), respetuosamente me permito hacer énfasis en el hecho que la primera opción de dicha Reivindicación plantea que la secuencia de polinucleótidos corresponde a la secuencia SEQ ID NO:21, basándose en este concepto inventivo y de acuerdo con los argumentos expuestos en los dos numerales anteriores, la reivindicación en comento es clara pues una persona medianamente versada en la materia está en la capacidad de deducir la secuencia de

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

polinucleótidos a partir de la secuencia de aminoácidos que dicho polinucleótido codifica. Dado que el concepto en sí ha sido desarrollado por el inventor y cualquier persona versada en la materia está en capacidad de establecer si una secuencia está cubierta o no dentro del alcance de la Reivindicación en comento, no existe razón alguna para impedir que el solicitante ejerza su derecho a proteger las variaciones secundarias de su invención. Sumado a lo anterior y retomando lo dicho anteriormente, las variaciones conservadoras, menores al 5% de la longitud total de una secuencia pueden dar lugar a polinucleótidos que codifican proteínas cuya funcionalidad es la misma que aquella que comprende el 100% de la longitud de la secuencia definida. Por consiguiente, basándonos en la teoría de los equivalentes, una secuencia con un grado de identidad u homología superior al 95% debe hacer parte del concepto inventivo protegido.

Así las cosas, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y el Instructivo de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que el artículo "*Cleavage of the human respiratory syncytial virus fusion protein at two distinct sites is required for activation of membrane fusion*"¹ (D1) y la solicitud de patente WO/0242326 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

La Examinadora sostiene que D1 divulga mutaciones en ambos sitios de corte de furina en la proteína F, en virus RSV. (Pág. 9859-9864, Fig. 1). En cuanto a D2, dicho documento divulga variantes de proteína F en virus RSV, que comprende mutaciones en secuencias del péptido y las variantes exhiben actividad funcional modulada (Pág. 105, Reivindicación 44).

Según la Examinadora, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que la proteína F, tiene modificaciones con el fin de alterar la glicosilación. El efecto que se logra al incluir modificaciones en las secuencias de aminoácidos en proteína F es alterar los procesos glicolíticos. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que

¹ Luis González Reyes Ruiz. PNAS VOLUMEN 98 (Pág. 9859- 9864).
<http://www.pnas.org/content/98/17/9859.full.pdf+html>

pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proveer alteraciones en proteína F en virus RSV, el procedimiento conocido en D1 para alterar procesos glicolíticos”. Sin embargo, las mutaciones en aminoácidos de proteína F para alterar actividades funcionales, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere variantes de proteína F en virus RSV, que comprende mutaciones en secuencias del péptido y las variantes exhiben actividad funcional modulada (Pág. 105, Reivindicación 44)

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las variantes de proteína F del documento D2 en el procedimiento divulgado en el documento D1 **para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud**. Por lo cual se considera obvia.

Complementando la información anterior, la Examinadora afirma que las reivindicaciones dependientes 2 - 47 no mencionan alguna característica que cumpla con el requisito de nivel inventivo.

Así las cosas, la Examinadora concluye que la presente invención no es tiene altura inventiva a la luz de la información divulgada en D1 y D2.

b- En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre el hecho que la presente invención ahora se relaciona específicamente con un antígeno de virus de sincicio respiratorio (RSV) recombinante que comprende un polipéptido de proteína F de RSV que comprende por lo menos una modificación que altera la glicosilación, la cual comprende una sustitución de uno o más aminoácidos que comprende y/o es adyacente al aminoácido correspondiente a la posición 500 de SEQ ID NO: 2. Estos constructos inmunogénicos son generados con el fin de obtener aumentar los rendimientos de producción de antígenos para uso en vacunas.

Habiendo establecido el objeto de la invención, se hace énfasis en que el documento D1 se refiere a la caracterización de polipéptidos F1 y F2 como intermediarios en el procesamiento proteolítico de F. Además, D1 muestra que para la actividad de fusión de membrana se requiere la escisión del precursor biosintético F0 HRSV, luego de la secuencia motivo para el reconocimiento de dos furina.

De otro lado, el documento D2 divulga un método para la producción *in vitro* o *in vivo* por

células huésped eucariotas, de una proteína a partir de un virus ARN monocatenario negativo y, más particularmente, está dirigida a un método para la producción *in vitro* o *in vivo* de una proteína de un virus de la familia *Paramyxoviridae* y agentes identificados de esta manera mediante una célula huésped eucariota.

De esta forma, abordando el método “*Problema-solución*” de la manera definida en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio², se encuentra que el primer paso es “*Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada*”, para el caso que nos ocupa es el documento D2.

Siguiendo con esta aproximación se debe “*Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano*”. A la luz del contenido de los documentos citados como estado de la técnica se puede establecer que ni D1 ni D2 enseñan o sugieren una **glicosilación aumentada ni un aumento beneficioso en los niveles de expresión causada por la introducción de una mutación en la posición 500 de la secuencia de la proteína F de RSV.**

Continuando con los lineamientos del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio³ es necesario “*Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial*”. El objeto de las nuevas reivindicaciones difiere del reportado en D1 y D2 en que presenta una modificación en uno o más aminoácidos que comprende y/o es adyacente al aminoácido correspondiente a la posición 500 de SEQ ID NO: 2, **y el efecto técnico causado** mediante la modificación de este sitio de glicosilación no sólo es **el aumento de la glicosilación de la molécula que mejora la homogeneidad del antígeno,** sino que, **sorprendentemente, también se traduce en un aumento del rendimiento de la proteína Pre F.** En este sentido se dirige la atención de la Examinadora hacia el contenido del Capítulo Descriptivo, donde los inventores hacen énfasis en que este aumento en el rendimiento de la proteína era impredecible. En particular, desde la página 39 hasta la 41 del Capítulo Descriptivo se establece que: “*Opcionalmente, un antígeno PreF puede incluir una o más modificaciones que alteran el patrón o estado de glicosilación*

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5.1, Páginas 131 a 134. Relativo al Método “*problema-solución*” (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5.1, Páginas 131 a 134. Relativo al Método “*problema-solución*” (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

OLARTEMOURE

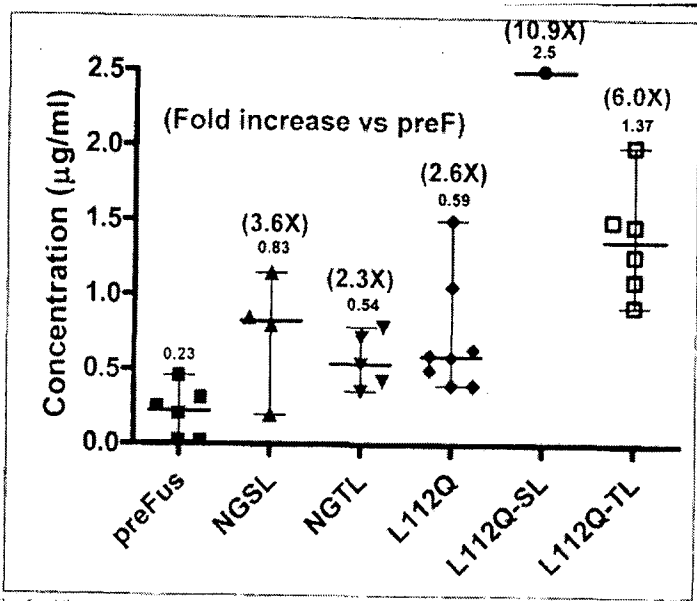
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

(v.gr., al incrementar o disminuir la proporción de moléculas glicosiladas en uno o más de los sitios de glicosilación presentes en un polipéptido de proteína F nativo. Por ejemplo, el polipéptido de proteína F nativo de SEQ ID NO: 2 se predice que es glicosilado en las posiciones de aminoácido 27, 70 y 500 (correspondientes a las posiciones 27, 70 y 470 del antígeno PreF ilustrado en SEQ ID NO: 6). En una modalidad, una modificación es introducida en la vecindad del sitio de glicosilación en la posición de aminoácido 500 (designada N470). Por ejemplo, el sitio de glicosilación puede ser removido al sustituir un aminoácido, tal como glutamina (Q) en lugar de la asparagina en la posición 500 (de la secuencia de referencia, que corresponde por alineación a la posición 470 del antígeno PreF ilustrativo). Favorablemente, una modificación que incrementa la eficiencia de glicosilación en este sitio de glicosilación es introducida, Ejemplos de modificaciones adecuadas incluyen en las posiciones 500-502, las siguientes secuencias de aminoácidos: NGS; NKS; NGT; NKT. De manera interesante, se ha encontrado que modificaciones de este sitio de glicosilación, que dan por resultado glicosilación incrementada, también dan por resultado la producción de PreF sustancialmente incrementada. Por lo tanto, en ciertas modalidades, el antígeno PreF tiene un sitio de glicosilación modificado en la posición correspondiente al aminoácido 500 de la secuencia de PreF de referencia (SEQ ID NO: 2), v.gr., en la posición 470 del antígeno PreF ilustrado por SEQ ID NO: 6). Las modificaciones adecuadas incluyen las secuencias: NGS; NKS; NGT; NKT en aminoácidos correspondientes a las posiciones 500-502 de la secuencia de péptido de proteína F de referencia. El aminoácido de una modalidad ilustrativa que incluye una modificación de "NGT" se provee en SEQ ID NO: 18. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente modificaciones similares para modificaciones de NGS, NKS y NKT correspondientes. Dichas modificaciones son favorablemente combinadas con cualquiera de las mutaciones estabilizadoras descritas aquí (v.gr., una hélice enrollada heteróloga, tal como una cremallera de isoleucina, dominio y/o una modificación en una región hidrofóbica, y/o remoción de pep27. y/o de un sitio de digestión de furina. y/o remoción de un sitio de no digestión de furina y/o remoción de un sitio de no digestión de furina). Por ejemplo, en una modalidad específica, el antígeno PreF incluye una sustitución que elimina un sitio de no digestión de furina y una modificación que incrementa la glicosilación. Una secuencia ilustrativa se provee en SEQ ID NO: 22 (dicha modalidad ilustrativa incluye una modificación de "NGT y la sustitución de glutamina en lugar de leucina en la posición 112)." (Mi énfasis)

Además, en la página 64 del Capítulo Descriptivo se señala: "Por ejemplo, en ciertos casos los ácidos nucleicos variantes son modificados para alterar el patrón de glicosilación, v.gr. como se

describió antes por sustitución de uno o más aminoácidos en la vecindad de la posición 500 de aminoácido (con respecto a SEQ ID NO:2, v.gr., SEQ ID NO: 17). Se ha encontrado que la modificación del patrón de glicosilación, v.gr., en combinación con la modificación de un sitio de reconocimiento de digestión, incrementa la producción del antígeno PreF en cultivo de células. En tales casos, los métodos descritos más adelante para expresar y aislar el antígeno recombinante PreFs proveen un procedimiento para incrementar la producción de un antígeno PreF al alterar el patrón de glicosilación de un antígeno PreF sustituyendo uno o más aminoácidos de un sitio de reconocimiento de glicosilación, opcionalmente en combinación con la modificación de uno o más sitios de digestión (tales como un sitio de reconocimiento de digestión de no furina o de furina) como se describió antes.” (Mi énfasis)

Complementando la información ya reportada en el Capítulo Descriptivo, me permito adjuntar el Anexo 1, titulado “IMPACTO DE LAS MUTACIONES SOBRE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN”, donde se presenta una figura que resume los resultados alcanzados mediante la modificación del sitio de glicosilación que incluye el aminoácido 500 de la SEQ ID No 2, como se muestra a continuación:



Como se desprende de la figura anterior, al aumento de la glicosilación de la molécula que mejora la homogeneidad del antígeno, sorprendentemente, dicho cambio también genera un aumento sustancial de la producción de proteínas PreF. Específicamente, los datos mostrados indican que existe un aumento en el rendimiento de la proteína de 2,3 a 10,9 veces en cada una de las construcciones que tienen diferentes mutaciones en la posición 500, en comparación con la molécula Pre F que carece de dicha la mutación.

Este aumento de rendimiento era impredecible a la luz de las enseñanzas de D1 y/o D2, pues ni D1 ni D2 consideraban una mutación en la posición 500 o adyacente, y mucho menos sugieren que tal mutación tendría un aumento beneficioso en el rendimiento de la producción, mientras se mantiene la inmunogenicidad de la molécula resultante.

Ahora bien, el siguiente paso en el método Problema-Solución es “*Deducir el problema técnico objetivo*”. A partir de la información anterior es posible establecer que el problema técnico que pretende resolver la presente invención **no es** “*¿cómo proveer alteraciones en proteína F en virus RSV, el procedimiento conocido en D1 para alterar procesos glicolíticos?*”, como afirma la Examinadora, pues tal afirmación parte de **tres afirmaciones erradas**: la primera es considerar que una persona tenga por objetivo proveer alteraciones de una proteína sin un objetivo alguno, es decir, toda investigación genera un alto costo económico el cual no tiene como finalidad simplemente producir alteraciones en una proteína. La segunda premisa equivocada es que la solución aportada se base en el proceso conocido en D1, como ya se indicó, D1 no hace mención alguna a una modificación que incluya el aminoácido 500 de la secuencia SEQ ID No 2. Finalmente, el objeto del inventor no era alterar los procesos glicolíticos, **el objetivo era aumentar la producción de antígeno basado en la proteína F del virus RSV.**

Así las cosas, el problema técnico a resolver es “**¿Cómo modificar la proteína F del virus RSV, reportada en D1 o en D2, para aumentar su producción sin afectar la inmunogenicidad de la molécula resultante?**”.

Finalmente y para terminar con la aplicación del método Problema-Solución se debe “*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*”. Según el Instructivo ya citado, “*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 de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva***”. Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo.”

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Como la Examinadora habrá de reconocer, ninguna de las enseñanzas de D1 o D2 llevaría a plantear el problema de mejorar la producción de la proteína F. En consecuencia, dichos documentos no enseñan ni mucho menos sugieren el problema técnico de la presente invención que busca mejorar los constructos inmunogénicos para que obtener altos rendimientos del antígeno a fin de ser empleado en la producción de vacunas.

Como ya se ha expuesto a lo largo de este memorial, D1 tan solo divulga mutaciones en D1 mutaciones en ambos sitios de corte de furina en la proteína F, en virus RSV. (Pág. 9859-9864, Fig. 1). De ninguna manera D1 plantea la posibilidad o la necesidad de aumentar los rendimientos en la producción de la proteína F y menos, de lograr dicho incremento mediante una mutación que involucra el residuo aminoácido 500. Es más, D1 no hace alusión alguna a cambios el patrón de glicosilación y menos aún al efecto sorprendente que se origina al modificar el sitio de glicosilación 500 de la SEQ ID NO: 2.

Por su parte, el documento D2 divulga variantes de proteína F en virus RSV, que comprenden mutaciones en secuencias del péptido y las variantes exhiben actividad funcional modulada (Pág. 105, Reivindicación 44). Al igual que D1, D2 no hace mención alguna al problema que intenta resolver la presente solicitud, guarda silencio en relación con la glicosilación o cambios del patrón de glicosilación, no hace ningún señalamiento sobre mejoras en el rendimiento en la producción y menos aún, asocia los cambios en el sitio de glicosilación del aminoácido 500 con el incremento en la producción de la proteína en cultivos celulares.

Así las cosas, al confrontar la invención reivindicada con el estado de la técnica cercano ni el problema técnico objetivo ni la solución dada para solucionar dicho problema no eran obvios para la persona medianamente versada en la materia. Además, partiendo del documento D2, que en realidad sería el más cercano del estado de la técnica, no se encuentra motivación alguna en el estado de la técnica en su conjunto con D1 que suministre una enseñanza que indique a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar la proteína divulgada en D1 o D2 para resolver aumentar su rendimiento, específicamente, dichos documentos no hacen mención alguna a cambios que involucren el aminoácido 500 de la proteína F de RSV.

Dado que la respuesta clave para evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo es negativa, la invención no es obvia y se

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

considera que tiene nivel inventivo.

En este orden de ideas, es evidente que la única razón que podría llevar a considerar que la presente invención no es inventiva, es que se esté realizando un análisis retrospectivo, donde, a partir de los conocimientos adquiridos al leer la presente solicitud, intenta encontrar en el estado de la técnica fragmentos que demuestren que **teóricamente se podría haber llegado a la invención que aquí se reivindica.**

Sea esta la oportunidad para recordarle a la Examinadora que el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio señala: *“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, **a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva.** Una vez formulada una nueva idea, **a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella,** a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. **El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.***

*“Es decir, el estado de la técnica se debe examinar **sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada.** La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.*

*Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es **la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.***

En cualquier caso, el Examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.”⁴ (Mi énfasis).

Para el presente caso, nada en D1 o D2, solos ni en combinación, llevaría a establecer que existía la probabilidad razonable de éxito, como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, de obtener una mejora en el rendimiento en un número de diferentes construcciones

⁴ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio, 2012. Sección 2.13.6.3 Página 76. Relativo al *Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight* (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

mediante mutaciones en la posición 500, las cuales de forma sorprendente causan un aumento de entre 2,3 y 10,9 veces de rendimiento de proteína, pues D2 no aborda ni la cuestión del aumento de la glicosilación ni el aumento beneficioso en los niveles de expresión, y no contempla una mutación en la posición 500 y por lo tanto, no aborda el problema técnico objetivo.

Nada en el arte previo citado proporciona enseñanza o sugerencia alguna que le permita a la persona medianamente versada en la materia considerar una mutación en la posición ahora reivindicado ni mucho menos sugiere en absoluto, que una mutación de este tipo tendría un aumento beneficioso en el rendimiento mientras se mantiene la inmunogenicidad de la molécula resultante. Por estas razones, la invención reivindicada no puede ser derivada del estado de la técnica y por lo tanto, la invención reivindicada no es obvia.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que 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 documentos⁵. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos 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**⁶. En conclusión, y de acuerdo con los lineamientos citados anteriormente, **nada** en el arte previo (D1 y D2) habría guiado específicamente e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia modificar la secuencia de la proteína I' de la manera aquí mencionada y mucho menos la misma persona podría esperar con alguna expectativa de éxito que tal modificación **incrementaría la producción de dicha proteína entre 2,3 y 10,9 veces, en relación con proteínas de la misma secuencia pero sin la mutación del aminoácido 500.**

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1. *"IMPACTO DE LAS MUTACIONES SOBRE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN"*,

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un antígeno de virus de sincicio respiratorio (RSV) recombinante que comprende un polipéptido de proteína F de RSV sin el dominio transmembranal, que comprende un dominio F₂ y un dominio F₁ de un polipéptido de proteína F de RSV, en donde el polipéptido de proteína F comprende por lo menos una modificación que altera la glicosilación, en donde al menos una modificación que altera la glicosilación comprende una sustitución de uno o más aminoácidos que comprende y/o es adyacente al aminoácido correspondiente a la posición 500 de SEQ ID NO: 2.
2. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con la Reivindicación 1, donde el polipéptido de proteína F comprende por lo menos una modificación seleccionada de:
 - (i) una adición de una secuencia de aminoácidos que comprende un dominio de trimerización heterólogo;
 - (ii) una delección de por lo menos un sitio de digestión de furina;
 - (iii) una delección de por lo menos un sitio de no digestión de furina;
 - (iv) una delección de uno o más aminoácidos del dominio pep27; y
 - (v) por lo menos una sustitución o adición de un aminoácido hidrofílico en un dominio hidrofóbico del dominio extracelular de proteína F.
3. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, en donde aminoácidos correspondientes a las posiciones 500-502 de SEQ ID NO: 2 se seleccionan de: NGS; NKS; NGT; NKT.
4. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en donde la modificación que altera la glicosilación comprende una sustitución de glutamina en la asparagina correspondiente a la posición 500 de SEQ ID NO: 2.
5. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en donde el polipéptido de proteína F soluble comprende un péptido de fusión intacto entre el dominio F₂ y el dominio F₁.
6. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, en donde por lo menos una modificación comprende la adición de

una secuencia de aminoácidos que comprende un dominio de trimerización heterólogo.

7. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con la Reivindicación 6, en donde el dominio de trimerización heterólogo está ubicado C-terminal al dominio F₁.

8. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, que comprende un dominio F₂ y un dominio F₁ sin que intervenga un sitio de digestión de furina.

9. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en donde el dominio F₂ comprende por lo menos una porción de un polipéptido de proteína F de RSV correspondiente a los aminoácidos 26-105 del polipéptido de precursor de proteína F de referencia (F₀) de SEQ ID NO: 2.

10. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, y en donde el dominio F₁ comprende por lo menos una porción de un polipéptido de proteína F de RSV correspondiente a los aminoácidos 137-516 del polipéptido de precursor de proteína F de referencia (F₀) de SEQ ID NO: 2.

11. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, en donde el antígeno de RSV se selecciona el grupo de:

- a) un polipéptido que comprende SEQ ID NO: 22;
- b) un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 21 o por una secuencia de polinucleótido que hibrida bajo condiciones astringentes sobre sustancialmente su longitud entera a SEQ ID NO: 21;
- c) un polipéptido con por lo menos 95% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 22.

12. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-11, en donde el antígeno de RSV comprende por lo menos una adición, deleción o sustitución de aminoácido que elimina un sitio de digestión de furina presente en un precursor de proteína F que ocurre naturalmente (F₀).

13. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con la Reivindicación 12, en donde el antígeno de RSV comprende una adición, deleción o sustitución de aminoácido que elimina un sitio de digestión de furina en una posición correspondiente a los aminoácidos 105-109, una posición correspondiente a los aminoácidos 133-136, o en ambas posiciones correspondientes a los aminoácidos 105-109 y 133-136 del precursor de

proteína F de referencia (F₀) de SEQ ID NO: 2.

14. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, en donde el antígeno de RSV comprende un multímero de polipéptidos.

15. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-14, en donde el antígeno de RSV comprende un trímero de polipéptidos.

16. Una composición inmunogénica que comprende el antígeno de RSV recombinante de cualquiera de las Reivindicaciones 1-15, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

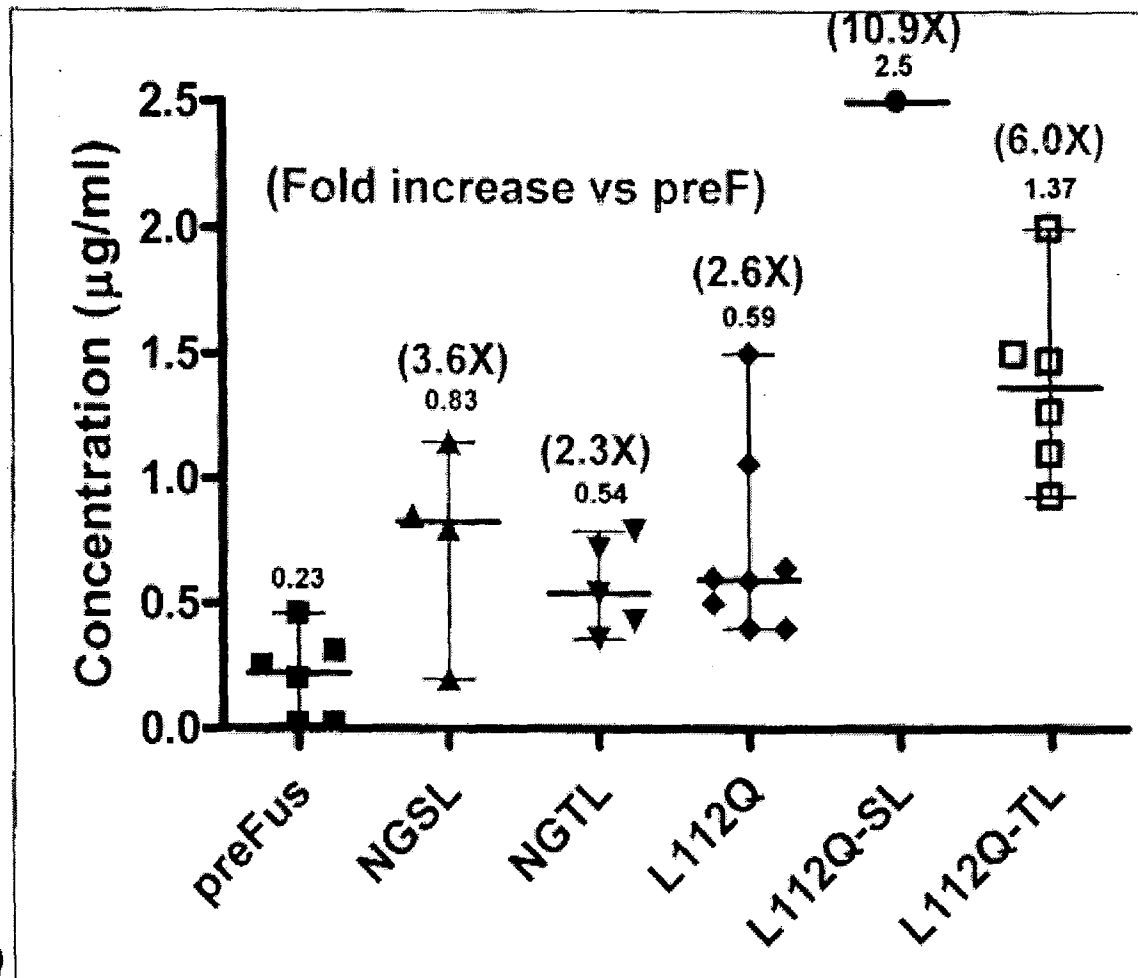
17. La composición inmunogénica de conformidad con la Reivindicación 17, que comprende adicionalmente un adyuvante.

18. Un ácido nucleico recombinante que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica el antígeno de RSV recombinante de cualquiera de las Reivindicaciones 1-15.

19. El ácido nucleico de conformidad con la Reivindicación 18, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de polinucleótido seleccionada de:

- a) una secuencia de polinucleótido que comprende SEQ ID NO: 21;
- b) una secuencia de polinucleótido que codifica SEQ ID NO: 22;
- c) una secuencia de polinucleótido que hibrida bajo condiciones astringentes sobre sustancialmente su longitud entera a SEQ ID NO: 21;
- d) una secuencia de polinucleótido con por lo menos 95% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 21, dicha secuencia de polinucleótido no corresponde a una cepa de RSV que ocurre naturalmente.

Impact of mutations on the level of expression



GlaxoSmithKline
Boulogne