

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181053- -00011-0000

Fecha: 2015-01-05 16:20:25 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Anas
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 11-181.053

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

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

Nuestra Ref: P2011/000221

RESPUESTA AL OFICIO No. 12624, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 040

DE FECHA 07 DE OCTUBRE DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. 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 10 de diciembre de 2013.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 3, 4, 12 y 13;
- se modifica la Reivindicación 1 para incluir la limitación de la antigua Reivindicación 3, y se sustituye la palabra "altera" por "incrementa", lo cual encuentra soporte en la Página 12 del Capítulo Descriptivo;
- se incluye en la Reivindicación 2 las posiciones de los sitios de digestión de furina de la SEQ ID NO: 2 y se eliminan los numerales (ii) y (iii);

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en la nueva Reivindicación 9, el grupo b) se modifica a “un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 21;
- en la nueva Reivindicación 15 se elimina la frase “una secuencia de polinucleótidos que hibrida bajo condiciones astringentes sobre sustancialmente su longitud entera a SEQ ID NO: 21”;
- las demás reivindicaciones fueron reenumeradas y las dependencias fueron modificadas de conformidad.

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- El Examinador señala que en el título de la invención se debe corregir la expresión “sincicio” por la expresión “sincitial”.

b- Atendiendo la sugerencia del Examinador, el título de la invención fue modificado de la siguiente manera:

“ANTÍGENOS DE VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO RECOMBINANTES.”

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones no son claras ni concisas, por las siguientes razones:

- La Reivindicación 1 no es concisa cuando menciona “comprende por lo menos una modificación que altera la glicosilación”, ya que a partir de dicha frase, se pueden realizar un número ilimitado de posibles modificaciones que carecen de soporte. Adicionalmente, la expresión “una sustitución de uno o más aminoácidos que comprende y/o es adyacente al aminoácido en la posición 500” no es precisa;
- La Reivindicación 2 no es concisa al mencionar una “adición de secuencias de aminoácidos”, “delección de un sitio de digestión de furina”, “delección de un sitio de no delección de furina”, “delección de uno o más dominios de pep27”, “adición de un aminoácido hidrofílico en un dominio hidrofóbico de la proteína F”, porque según estas expresiones se podría realizar una cantidad muy amplia de modificaciones posibles, de tal manera que no es posible definir el objeto de la invención;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- Las Reivindicaciones 6 y 7 deben mencionar de manera específica la secuencia de aminoácidos y la trimerización heteróloga;
- La Reivindicación 8 debe definir las secuencias que constituyen los dominios F₁ y F₂;
- La Reivindicación 12 denota múltiples modificaciones cuando se refiere a adición sustitución o delección, por lo que se requiere mencionar las modificaciones específicas y las respectivas secuencias;
- Las Reivindicaciones 14 y 15 mencionan “un multímero de polipéptidos” y un “trímero de polipéptidos” que hace referencia a la inclusión de múltiples secuencias inespecíficas que no se encuentran soportadas;
- La Reivindicación 17 reclama la misma materia de la Reivindicación 16;
- La Reivindicación 18 debe señalar las secuencias de ácido nucleico específica;
- La Reivindicación 19 se solicita mencionar específicamente la secuencia que codifica el péptido SEQ ID NO: 22 de acuerdo con el literal b), se solicita mencionar la secuencia que se obtiene por hibridización de acuerdo con el literal c).

b- i) En primer lugar me permito señalar que la Reivindicación 1 se modifica para especificar que el polipéptido de la proteína F comprende al menos una modificación que incrementa la glicosilación, que la modificación comprende una sustitución en la que los aminoácidos correspondientes a las posiciones 500-502 de la SEQ ID NO: 2 se seleccionan de NGS; NGT. Por lo tanto, la estructura específica se introduce en la reivindicación que define el antígeno del RSV recombinante. Dicha modificación encuentra soporte en el párrafo [081] del Capítulo Descriptivo, que enseña la modificación para aumentar la glicosilación, y en la antigua Reivindicación 3, de la cual las secuencias específicas de NGS y NGT se han incorporado en la Reivindicación 1 modificada. De acuerdo con lo anterior, la Reivindicación 1 se limita específicamente a los antígenos, que tienen las características estructurales establecidas, es decir, que presentan un aumento de la glicosilación, por tanto, considero superada la objeción del Examinador.

ii) En cuanto a la Reivindicación 2, me permito señalar que dicha reivindicación también fue modificada, y en particular, las partes (ii) y (iv) definen aminoácidos específicos tal y como lo sugiere el Examinador. La modificación en la parte (ii) por lo tanto superan las objeciones del Examinador, ya que las porciones del antígeno reclamadas en otras

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

partes de la Reivindicación 2 serían entendidas por la persona medianamente versada en la materia de la siguiente manera:

- La parte (i) de la Reivindicación 2 se refiere a la adición de una secuencia de aminoácidos que comprende un "dominio de trimerización heterólogo". La frase "dominio de trimerización" se define en la página 24 del Capítulo Descriptivo, como una secuencia de aminoácidos dentro de un polipéptido que promueve el ensamblaje del polipéptido en trímeros. El término "heterólogo" se define en la página 27 como una indicación de que el componente se produce cuando no se encuentra normalmente en la naturaleza y/o que se origina de una fuente o especie diferente, por lo tanto dicho término es claro. Además, en las páginas 37 y 38 se definen los dominios de trimerización heterólogos y uno se ejemplifica en la SEQ. ID. NO: 11, por lo que la persona medianamente versada en la materia entendería dicha expresión. Lo que también aplica para las Reivindicaciones 4 y 5 (correspondientes a las Reivindicaciones 6 y 7 objetadas por el Examinador).
- La parte (iii) de la Reivindicación 2 se refiere a una delección de uno o más aminoácidos del dominio Pep27. En la página 12 del Capítulo Descriptivo, se explica que la proteína F se divide en una F₂ y un dominio F₁ separadas por un péptido Pep27. Adicionalmente, en la figura 1A, el Pep27 está marcado. Por lo tanto la persona medianamente versada en la materia entendería a qué región de la proteína F se están refiriendo la Reivindicación 2 - parte (iii), por lo que el término es suficientemente claro para la persona medianamente versada en la materia.

iii) En relación con la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 8), la objeción del Examinador no es completamente clara. En este sentido, vale la pena resaltar que la Figura 1A representa el antígeno no modificado (F₀) de RSV y muestra claramente los dos sitios de digestión de furina (separados por Pep27) y el "péptido de fusión" entre el dominio F₂ y el dominio F₁. Es por esto que la Reivindicación 1 reclama un antígeno que comprende el F₂ y el dominio de la F₁, la Reivindicación 2 parte (iii) en su versión modificada especifica que uno o ambos de los sitios de digestión de furina entre ellos (las posiciones de las que se especifican en la reivindicación) se eliminan, y la Reivindicación 6 simplemente especifica que ambos sean eliminados (el antígeno comprende los dos dominios sin que intervenga el sitio de digestión de

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

furina). Por lo tanto, no hay falta de claridad, y respetuosamente me permito señalar que no hay necesidad de requerir información secuencial adicional.

iv) En cuanto a las Reivindicaciones 10 y 11 (antiguas Reivindicaciones 14 y 15), en la naturaleza el antígeno F de RSV se forma a partir del polipéptido no modificado (F0) en forma de un trímero, es decir, el polipéptido F0 se ensambla en trímeros y ésta es la razón por la que la Reivindicación 11 especifica que el antígeno F recombinante de la presente invención está en forma de un trímero. Sin embargo, el antígeno recombinante puede ensamblarse en otros multímeros (o los trímeros se puede asociar a sí mismos entre sí para formar estructuras más grandes, en la naturaleza los trímeros a veces son vistos como "rosetas" en el que varios trímeros se encuentran juntos), razón por la que la Reivindicación 10 especifica un multímero.

v) En relación con la Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 17) se afirma que un adyuvante no es un excipiente en el sentido farmacéutico habitual. En inmunología, un adyuvante es un componente que potencia la respuesta inmune a un antígeno y/o modula hacia la respuesta inmune deseada es decir, tiene un efecto fisiológico específico, mientras que un excipiente es cualquier sustancia **inerte** añadida a un fármaco para proporcionarle consistencia o simplemente darle forma a dicho fármaco, es decir, un vehículo sin función fisiológica específica o impacto en el receptor del medicamento alguno. Por lo tanto, la Reivindicación 13 no es redundante respecto a la Reivindicación 12 y por lo tanto las dos reivindicaciones deben mantenerse.

vi) Finalmente en cuanto a las Reivindicaciones 14 y 15 (antiguas Reivindicaciones 18 y 19), me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse repetitivas o redundantes.

Particularmente, las Reivindicaciones 14 y 15 (Reivindicaciones 18 y 19) son dependiente de las Reivindicaciones 1 a 13. En este sentido, la persona medianamente versada en la materia entiende perfectamente que existen ciertos codones que codifican para cada uno de los diferentes

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

aminoácidos que componen las secuencias que conforman el antígeno reclamado en la Reivindicación 1, por lo que no encontraría ningún problema en entender dicho ácido nucleico en términos de su estructura, por lo que considero superada dicha objeción.

En este orden de ideas, las actuales Reivindicaciones 14 y 15 son lo suficientemente claras y específicas para determinar los antígenos que se desean proteger y permitir a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar con absoluta claridad y sin ambigüedades el alcance de la protección de la presente invención, así como cualquier célula que de forma recombinante los produzca a partir de una secuencia de ácido nucleico específica que codifique para ellos.

4. a- El Examinador señala que los documentos WO2008/154456 (D3) y "N-glycans of F protein differentially affect fusion activity of human Respiratory Syncytial Virus"¹ (D4) afectan el nivel inventivo de la invención.

El Examinador señala que D3 es considerado el estado de la técnica más cercano, porque menciona un antígeno de virus sincitial respiratorio (VSR) correspondiente a la proteína de fusión F definida por la secuencia SEQ ID NO: 1, la cual contiene las subunidades F1 y F2 (Pág. 2, párr. [0009]; pág. 3, párr. [0014]; fig. 1; pág. 19, párr. [0082] – [0083]). La diferencia entre el antígeno de VSR de la invención con respecto al antígeno definido en D3, radica en que el antígeno de la solicitud comprende una mutación en el aminoácido 500, donde adicionalmente ésta modificación comprende una glicosilación.

El Examinador señala que dicha diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico ventajoso o inesperado al anticuerpo de la solicitud con respecto al anticuerpo 4F11 divulgado en D3. El problema técnico objetivo que se pretende resolver es cómo modificar el antígeno divulgado en el documento D3 para obtener un antígeno alternativo para el tratamiento de enfermedades causadas por el virus sincitial respiratorio.

Por su parte, D4 divulga la proteína de fusión F del virus sincitial respiratorio (VSR) que contiene los dominios F2 y F1 unidos por un enlace disulfuro, donde la proteína F posee 6 sitios de glicosilación, entre ellos el aminoácido Asn 500, el cual se puede sustituir por Gln (Pág. 4744,

¹ Gonzalez-Reyes, et al. "Cleavage of the human respiratory syncytial virus fusion protein at two distinct sites is required for activation of membrane fusion.", PNAS 2001 Vol. 98, 17, 9859 - 9864

abstract, col. izq., ln. 27 – 30; pág. 4745, fig. 1). Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia, sin ningún esfuerzo modificaría el antígeno de SEQ ID NO: 1 de D3 (cuyo porcentaje de homología es del 99% con respecto al antígeno de SEQ ID NO 2 de la solicitud) incluyendo la modificación del aminoácido 500 el cual se sustituye de Asn a Gln y se incluye una N – glicosilación de acuerdo a lo sugerido por D4, para obtener de manera obvia la presente invención.

b- A continuación, me permito realizar el análisis de nivel inventivo utilizando la aproximación “problema-solución”, que utiliza la SIC según los lineamientos de la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (de ahora en adelante “Guía de la SIC”).²

Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis de nivel inventivo “*debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando*”¹ (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

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

Así, la SIC ha considerado para el presente caso, que el documento más cercano a la presente invención es D3, porque menciona una proteína de fusión de un virus en la familia del *paramyxovirus*, en particular el antígeno de virus sincitial respiratorio (VSR). Sin embargo, aunque el campo técnico de D3 es el mismo que el de la presente invención, dicho arte previo no sugiere o enseña el antígeno de la invención. D3 no enseña o sugiere las secuencias de aminoácidos particulares y las mutaciones aquí reivindicadas. Por el contrario, D3 sugiere secuencias de aminoácidos estructuralmente diferentes y no relacionadas con la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

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

² Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

En primer lugar me permito señalar que la presente invención se refiere a la mejora de construcciones inmunogénicas se fabrican con altos rendimientos para uso en vacunas. La Reivindicación 1 está dirigida a moléculas que comprenden 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 incrementa la glicosilación, en donde al menos una modificación que incrementa la glicosilación comprende una sustitución en donde los aminoácidos corresponden a las posiciones 500-502 de la SEQ ID NO: 2 seleccionados de NGS; NGT.

En cuanto al arte previo citado, aunque el campo técnico de D3 es el mismo que el de la presente invención, dicho arte previo no sugiere o enseña el antígeno de la invención, de hecho D3 no enseña o sugiere las secuencias de aminoácidos particulares y las mutaciones aquí reivindicadas. Por el contrario. D3 sugiere secuencias de aminoácidos estructuralmente diferentes y no relacionadas.

De esta forma, D3 no hace referencia al aumento de la glicosilación y del incremento beneficioso en los niveles de expresión y adicionalmente, no contempla la mutación en la posición 500, tal y como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente invención.

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

Los antígenos reivindicados son capaces de proporcionar un mayor rendimiento sin pérdida de inmunogenicidad, este beneficio no habría sido predecible forma la técnica citada. La mayoría de los sitios de glicosilación de consenso permanecen N-glicosilada, sin embargo, se han demostrado mutaciones específicas que, en el contexto de la proteína F de RSV, aumentan la eficacia de la glicosilación, lo que significa que el nivel de glicosilación en el sitio especificado se incrementa, con los beneficios asociados en relación con un mayor rendimiento y sin pérdida de inmunogenicidad.

Los resultados de la presente invención muestran que la modificación del sitio de glicosilación proporciona una mayor glicosilación de la molécula, lo que mejora la homogeneidad del antígeno y, sorprendentemente, una aumento sustancial de la producción de proteínas Pre F. A todas luces, éste aumento de rendimiento es completamente impredecible a partir de las enseñanzas de D3 y D4.

Así las cosas, el aumento de la glicosilación de la molécula que mejora la homogeneidad del antígeno, además, sorprendentemente, también se traduce en un aumento del rendimiento de la proteína Pre F. En este sentido se dirige la atención del Examinador 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 (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,*

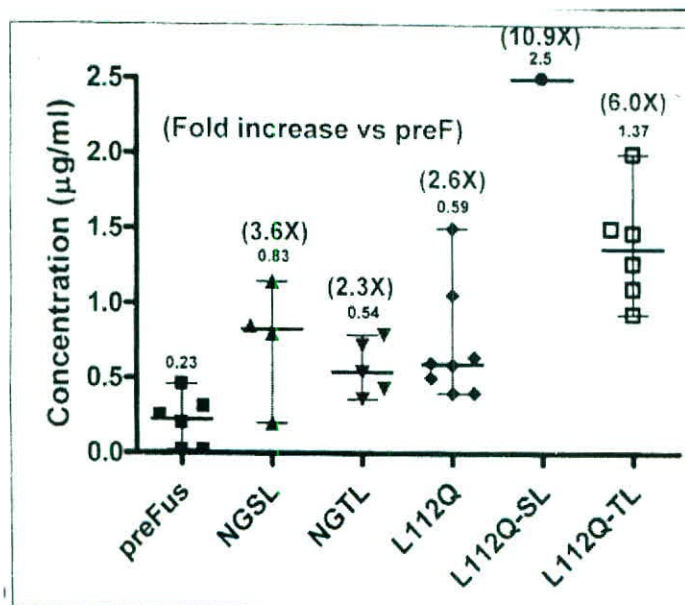
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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 nuevamente 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.

D- Deducir el problema técnico objetivo.

El problema técnico que pretende resolver la presente invención es proporcionar constructos inmunogénicos mejorados que son capaces de ser manufacturados con un alto rendimiento para ser usado en vacunas.

Por lo tanto, el Examinador se equivoca cuando plantea que el problema técnico a resolver por la invención es *“cómo modificar el antígeno divulgado en el documento D3 para obtener un antígeno alternativo para el tratamiento de enfermedades causadas por el virus sincitial respiratorio”*, ya que deja de lado el efecto alcanzado por la invención, es decir ignora que la presente invención proporciona constructos inmunogénicos mejorados con un alto rendimiento.

E- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Bien establece la guía de la SIC que *“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”* (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

ii) Así entonces, en este punto, la SIC cita el documento D4, el cual se refiere a una revisión de seis posibles sitios de N-glicosilación: N27, N70, N116, N120, N126, N500 de

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

una proteína de fusión del virus sincitial respiratorio humano (cepa Long). Sin embargo, D4 no enseña ni sugiere la configuración específica de los antígenos aquí reivindicados y mucho menos que los antígenos de la invención que tienen mutaciones específicas en las posiciones 500-502 de la SEC ID NO: 2, siendo NGS o NGT.

De acuerdo con lo anterior, a la luz del contenido de los documentos citados como estado de la técnica se puede establecer que ni D3 ni D4 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 500-502 seleccionada de NGS, NGT de la secuencia de la proteína F de RSV, tal y como se reclama en la Reivindicación 1.

Este aumento de rendimiento era impredecible a la luz de las enseñanzas de D3 y/o D4, pues ni D3 ni D4 consideraban una mutación en la posición 500-502 siendo seleccionado de NGS o NGT 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.

Como ya se ha expuesto a lo largo de este memorial, D3 no sugiere o enseña el antígeno de la invención, de hecho D3 no enseña o sugiere las secuencias de aminoácidos particulares y las mutaciones aquí reivindicadas. Por el contrario, D3 sugiere secuencias de aminoácidos estructuralmente diferentes y no relacionadas. De ninguna manera D3 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 500-502 siendo seleccionado de 500-502.

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. Es decir, no se encuentra motivación alguna en el estado de la técnica en su conjunto con D3 que suministre una enseñanza que indique a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar la proteína divulgada en D3 o D4 para resolver aumentar su rendimiento, específicamente, dichos documentos no hacen mención alguna a cambios que involucren el aminoácido 500-502 siendo seleccionado de NGS, NGT de la proteína F de RSV.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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 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 al Examinador 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."*³ (Mi énfasis).

³ 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.

Para el presente caso, nada en D3 o D4, 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 mediante mutaciones en la posición 500-502 siendo seleccionadas de NGS, NGT, las cuales de forma sorprendente causan un aumento de entre 2,3 y 10,9 veces de rendimiento de proteína, pues D4 tampoco contempla una mutación en la posición 500-502 seleccionados de NGS; NGT.

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 tal y como se reclama en la presente invención, 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 documentos⁴. 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**⁵. En conclusión, y de acuerdo con los lineamientos citados anteriormente, **nada** en el arte previo (D3 y D4) habría guiado específica e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia modificar la secuencia de la proteína F 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 500-502 siendo seleccionada de NGS, NGT.**

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su segundo examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

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

16
16

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Un antígeno de virus sincitial respiratorio (RSV) recombinante que comprende un polipéptido de proteína F de RSV sin el dominio transmembranal, que comprende un dominio F_2 y un dominio F_1 de un polipéptido de proteína F de RSV, en donde el polipéptido de proteína F comprende por lo menos una modificación que incrementa la glicosilación, en donde al menos una modificación que incrementa la glicosilación comprende una sustitución en donde los aminoácidos corresponden a las posiciones 500-502 de la SEQ ID NO: 2 seleccionados de NGS; NGT.
2. El antígeno de RSV recombinante de la Reivindicación 1, en 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 adición, delección o sustitución de aminoácidos 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 (F_0) de SEQ ID NO: 2;
 - (iii) una delección de uno o más aminoácidos del dominio pep27; y
 - (iv) sustitución de lisina por la leucina presente en la posición 512 o adición de una lisina después del aminoácido correspondiente al residuo 105 de SEQ ID NO: 2 de referencia.
3. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-2, en donde el polipéptido de proteína F soluble comprende un péptido de fusión intacto entre el dominio F_2 y el dominio F_1 .
4. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 2 o 3, en donde por lo menos una modificación comprende la adición de una secuencia de aminoácidos que comprende un dominio de trimerización heterólogo.
5. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con la Reivindicación 4, en donde el dominio de trimerización heterólogo está ubicado C-terminal al dominio F_1 .
6. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las

Reivindicaciones 2-5, que comprende un dominio F_2 y un dominio F_1 sin que intervenga un sitio de digestión de furina.

7. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde el dominio F_2 comprende por lo menos una porción de un polipéptido de proteína F de RSV correspondiente a los aminoácidos 26-105 del polipéptido precursor de proteína F de referencia (F_0) de SEQ ID NO: 2.

8. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, y en donde el dominio F_1 comprende por lo menos una porción de un polipéptido de proteína F de RSV correspondiente a los aminoácidos 137-516 del polipéptido precursor de proteína F de referencia (F_0) de SEQ ID NO: 2.

9. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en donde el antígeno de RSV se selecciona del grupo de:

- a) un polipéptido que comprende SEQ ID NO: 22;
- b) un polipéptido codificado por SEQ ID NO: 21;
- c) un polipéptido con por lo menos 95% de identidad de secuencia a SEQ ID NO: 22.

10. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, en donde el antígeno de RSV comprende un multímero de polipéptidos.

11. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, en donde el antígeno de RSV comprende un trímero de polipéptidos.

12. Una composición inmunogénica que comprende el antígeno de RSV recombinante de cualquiera de las Reivindicaciones 1-11, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. La composición inmunogénica de conformidad con la Reivindicación 12, que además comprende un adyuvante.

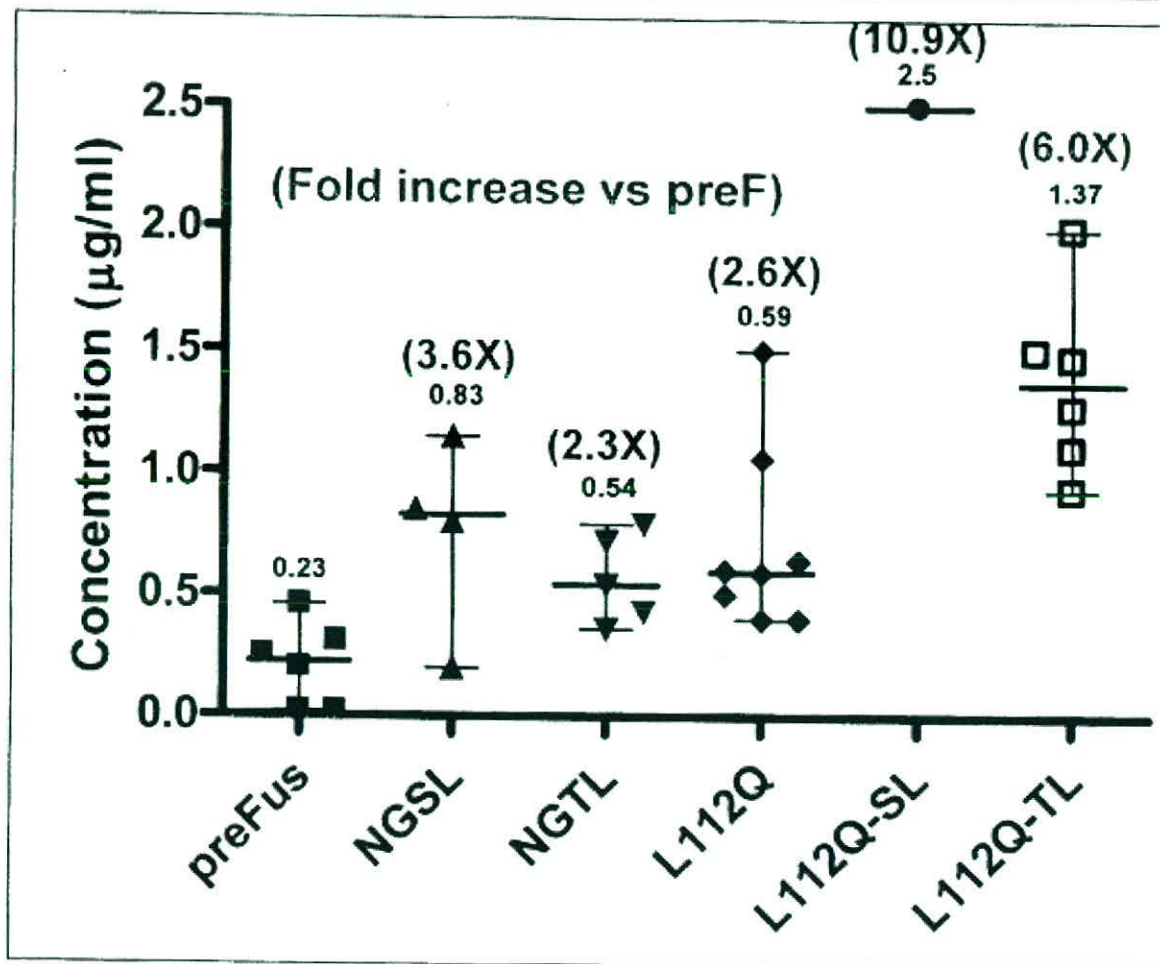
14. Un ácido nucleico recombinante que comprende una secuencia de polinucleótido que codifica el antígeno de RSV recombinante de cualquiera de las Reivindicaciones 1-11.

18

15. El ácido nucleico de conformidad con la Reivindicación 14, 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 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
Biologics