

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRI

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 11-181.053

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

Solicitante: GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.

Nuestra Ref.: P2011/000221

### RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código de lo Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 8169, notificada por edicto desfijado el 01 de abril de 2015.

#### 1. ANTECEDENTES

1.1. La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 29 de diciembre de 2011, con Capítulo Reivindicatorio original de 59 reivindicaciones.

1.2. La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) emitió el primer examen de fondo notificado por fijación en la lista No. 030 del 30 de julio de 2013, correspondiente al Oficio No. 13234, objetando la claridad y el nivel inventivo de la presente invención, a la luz de D1 y D2.

1.3. En respuesta al primer examen de fondo, el 10 de diciembre de 2013 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 19 reivindicaciones y además proporcioné argumentos a favor de la patentabilidad de la invención.

1.4. La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) emitió el segundo examen de fondo notificado por fijación en la lista No. 040 del 07 de octubre de 2014, correspondiente al Oficio No. 12624, objetando la claridad y el nivel inventivo de la presente invención, a la luz de D3 y D4.

1.5. En respuesta al segundo examen de fondo, el 05 de enero de 2015 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 15 reivindicaciones y además proporcioné argumentos a favor de la patentabilidad de la invención.

1.6. La SIC por medio de la Resolución No. 8169, notificada por edicto desfijado el 01 de abril de 2015, niega las Reivindicaciones 1 a 5 por supuesta falta de claridad y de nivel inventivo.

## 2. OBJETO DEL RECURSO

Mediante la presentación del presente recurso, mi representada pretende que se revoque en su totalidad la Resolución No. 8169 aquí recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente Recurso de Reposición, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

## 3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar la claridad y el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 05 de enero de 2015, en donde se reajusta la redacción de la Reivindicación 1 al sustituir el conector “comprende” por expresiones tales como “tiene” o “incluye”, haciendo que el alcance del objeto reclamado sea completamente claro. Además, se elimina la expresión “*donde al menos una modificación que incrementa la glicosilación comprende una sustitución en donde*” de la Reivindicación 1.

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. Por el contrario, dichas modificaciones corresponden a una limitación de la materia reclamada.

3.2. a- El Despacho señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro a la luz del Artículo 30 de la Decisión 486, porque la Reivindicación 1 contiene más de un conector y debido a esto, no se puede establecer la estructura del antígeno de VSR reclamado, por lo que ésta no se puede diferenciar con respecto al estado de la técnica.

b- En respuesta a lo anterior, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente Recurso de Reposición, en particular sobre la Reivindicación 1 la cual ahora reclama específicamente un antígeno de virus sincitial respiratorio (RSV) recombinante que comprende:

“un polipéptido de proteína F de RSV sin el dominio transmembranal que tiene un dominio F<sub>2</sub> y un dominio F<sub>1</sub> de un polipéptido de proteína F de RSV, en donde el polipéptido de proteína F incluye por lo menos una modificación que incrementa la glicosilación, en la cual los aminoácidos que corresponden a las posiciones 500-502 de la SEQ ID NO: 2 se seleccionan entre: NGS; NGT.”

En particular, con el objetivo de superar la objeción de claridad de la Reivindicación 1 y siguiendo las amables sugerencias del Despacho, reajusté la redacción de la Reivindicación 1 al sustituir los diferentes conectores “comprende” por expresiones tales como “tiene” o “incluye”, haciendo que la estructura del antígeno reclamado resulte clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, la cual estaría en la plena capacidad de diferenciarla del estado de la técnica existente. Es decir, la Reivindicación 1 es tan clara para cualquier persona medianamente versada en la materia alrededor del mundo, que la Oficina Europea de Patentes ha reconocido su claridad (además de su novedad y nivel inventivo), tanto así, que dicha solicitud ya se encuentra concedida con un texto bastante similar del mencionado en la nueva Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Adicionalmente, es pertinente señalar, a nivel general, que el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que la complejidad no es equivalente a falta de claridad en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no

es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.<sup>1</sup> La SIC no puede, basada en apreciaciones subjetivas, objetar el “exceso” de una frase, o de una palabra que es bastante usada en el ámbito de patentes y además resulta esencial para identificar los elementos estructurales de una invención. Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo provee numerosos ejemplos, figuras y esquemas los cuales proporcionan sustento para la materia reclamada en la Reivindicación 1. Sin embargo, con el único objetivo de facilitar el trámite de la presente invención, la expresión “comprende” fue sustituida por expresiones equivalentes, de tal forma que el objeto de la invención resulte más que claro para cualquier persona medianamente versada en la materia.

En este sentido, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente Recurso de Reposición cumple a cabalidad con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486, ya que la materia reclamada es clara, concisa y está enteramente sustentada en el Capítulo Descriptivo, puesto que se encuentra completamente caracterizada lo que indudablemente le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia identificar completamente el alcance reclamado, saber con claridad los límites de la protección solicitada y así diferenciarlo con facilidad del estado de la técnica.

3.3 a- El Examinador insiste que los documentos WO2008/154456 (D3) y “*N-glycans of F protein differentially affect fusion activity of human Respiratory Syncytial Virus*”<sup>2</sup> (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 para el antígeno de la solicitud no se establece una estructura exacta por falta de claridad, pero que comprende una mutación en el aminoácido 500, donde adicionalmente esta modificación comprende una glicosilación. Adicionalmente, las posiciones 500-502 del péptido de la solicitud son NGS o NGT, mientras que en el documento D1 dichas posiciones corresponden a los aminoácidos NQS.

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, puesto

<sup>1</sup> Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98-3.3.1.

<sup>2</sup> 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

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

que la falta de claridad de la reivindicación no permite realizar una comparación a nivel estructural con respecto al estado de la técnica propuesto.

Así, 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.

De otra 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, resumen, col. izq., l. 27-30; pág. 4745, fig. 1). Además, se plantea la sustitución en posiciones cercanas a la posición 500, tal como la sustitución S502A (Pág.4749, col. izq., l. 4-6).

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia conocedora de los conceptos divulgados en D3 y D4, modificaría sin ningún esfuerzo el antígeno de SEQ ID N° 1 divulgado en D3 (cuyo porcentaje de homología es del 99% con respecto al antígeno de SEQ ID N° 2 de la solicitud) al incluir la modificación del aminoácido 500 el cual se sustituye de Asn a Gln, así como las mutaciones cercanas en relación con la glicosilación del péptido y una N-glicosilación, tal como lo sugiere D4, para obtener así el antígeno propuesto en la presente solicitud de manera obvia o evidente.

b- En cuanto a mis argumentos presentados en respuesta al segundo examen de fondo, la SIC repite lo dicho para D3 y D4, sin aportar argumentos adicionales que realmente reviertan mis opiniones de una manera técnica, detallada y objetiva. Adicionalmente, señala que D4 divulga que la glicosilación de un antígeno de VSR en el aminoácido 500, específicamente en la mutación N500Q, disminuye la afinidad del VSR por la membrana celular hasta en un 90% (Pág. 4744, abstract), de tal manera que D4 aparentemente sugiere que un antígeno de VSR glicosilado puede inhibir la actividad del VSR mediante un mecanismo donde no se involucra el sistema inmunológico, de tal manera que el efecto técnico mencionado en la solicitud ha sido descrito previamente en D4.

3.4 En cuanto al arte previo citado por el Despacho, me permito resaltar que de acuerdo con los lineamientos establecidos por la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante, Guía de la SIC) 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”<sup>3</sup> (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.

En vista de lo anterior, me permito señalar que los argumentos contenidos en la Resolución No. 8169 aquí recurrida, evidencian claramente que la decisión de negar la presente solicitud por no cumplir con el requisito de nivel inventivo, parte de un análisis en retrospectiva, que de ninguna manera es aceptable en el análisis de patentes, tal como se indica en la Guía de la SIC, donde se establece con respecto al nivel inventivo que:

*“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 Despacho de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.”*<sup>4</sup> (énfasis fuera del texto).

De los lineamientos establecidos en el texto citado, es claro que el Despacho debe evitar el uso de un análisis ex post facto, es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido por la misma invención reivindicada. Además, las indicaciones o sugerencias que permitan llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la propia divulgación del solicitante.

En este sentido, frente a los argumentos señalados por la SIC, en relación con D3 y D4, me permito anotar que el análisis realizado por el Despacho en la Resolución No. 8169 aquí recurrida es abiertamente sesgado y subjetivo. Por tal razón, para desvirtuar los argumentos que presenta el Despacho, y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, me permito argumentar a favor del nivel inventivo de la presente invención mediante el método problema-solución<sup>5</sup>, como se muestra a continuación:

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

<sup>3</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. Enero 2014. Sección 2.13.5.1, p. 131.

<sup>4</sup> Ibidem. Sección 2.13.6.3 Página 137. Relativo al *Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight*.

<sup>5</sup> Ibidem. Sección 2.13.5.1, p. 131-134.

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 las características esenciales del 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.

En este punto, para poder hacer una correcta identificación del arte previo más cercano, es oportuno señalar que en la presente solicitud, las proteínas F alteradas utilizadas por los inventores como antígenos se refieren a ellas como "PreF" en el Capítulo Descriptivo para reflejar el hecho de que adoptan una conformación "prefusión" (y se estabilizan preferiblemente en que la conformación).

Habiendo aclarado esto, es claro que la Reivindicación 1 hace referencia a las variantes específicas de la proteína F de RSV la cual tiene una de las dos mutaciones, NGT y NGS en las posiciones 500 a 502, las cuales, a su vez, actúan para aumentar la glicosilación de la proteína. En particular, el aumento de la glicosilación se describe completamente en el Capítulo Descriptivo en las páginas 39-41, en las cuales se describe que el aumento de la glicosilación se indica para dar lugar a un aumento sustancial de producción (aumento del rendimiento de expresión). Adicionalmente, también se establece que las modalidades ejemplificadas de la SEQ ID NO. 18 y SEQ ID NO. 22 contienen la secuencia NGT para aumentar la glicosilación, mientras que la SEQ. ID NO. 22 también contiene una sustitución de una glutamina en lugar de una lisina en la posición 112-L112Q.

En este sentido, y teniendo en cuenta lo anterior, el hecho de que la Reivindicación 1 esté específicamente limitada a las variantes 500-502 NGS y NGT, hace que resulte inventiva sobre el arte previo citado por los motivos que se exponen a continuación. Además, el Capítulo Descriptivo le proporciona a la persona medianamente versada en la materia todos los conocimientos técnicos requeridos para reproducir la invención, incluyendo entre otros, la forma de las secuencias, formas detalladas de cómo hacer los antígenos de expresión y purificación, y además la forma de utilizarlos en las composiciones inmunogénicas, tal como se evidencia en las páginas 62-102 del Capítulo Descriptivo.

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



En este punto se replantea la comparación realizada por el Despacho entre las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica más cercano (D3), quedando de la siguiente manera:

| Características esenciales                                                                                        | D3                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un antígeno de virus sincitial respiratorio (RSV) recombinante que comprende                                      | Antígeno de VSR                                                                                        |
| un polipéptido de proteína F de RSV sin el dominio transmembranal                                                 | <u>No menciona</u>                                                                                     |
| que tiene un dominio F <sub>2</sub> y un dominio F <sub>1</sub> de un polipéptido de proteína F de RSV            | de SEQ ID N° 1 que comprende las subunidades F1 y F2                                                   |
| en donde el polipéptido de proteína F incluye por lo menos una modificación que incrementa la glicosilación       | <u>No menciona</u>                                                                                     |
| en la cual los aminoácidos corresponden a las posiciones 500-502 de la SEQ ID NO: 2 seleccionados entre: NGS; NGT | <u>No menciona</u><br>Por el contrario, <u>menciona que la secuencia de aminoácidos 500-502 es NQS</u> |

A la luz de lo anterior, no sólo existe una única diferencia, como lo mencionaba el Despacho, sino que existen un gran número de diferencias estructurales entre las características esenciales de la invención y D3, al menos 3. A pesar de que se encontraron varias diferencias, como se evidencia en la tabla, la más importante de ellas es que D1 ni siquiera enseña que las características esenciales de la invención relacionadas con las modificaciones que aumentan la glicosilación.

Es decir, D3 presenta un análisis de estructura y función de la proteína F y proporciona información sobre una parte específica de la proteína (el dominio CRAC1) que parece tener un papel en el desencadenamiento de un cambio conformacional en la proteína F cuando (y por lo tanto el virus) se fusiona con una membrana de la célula huésped durante el proceso de infección. Sin embargo, el objetivo de la enseñanzas de D3 no es proporcionar un antígeno de la vacuna, sino por el contrario, es proporcionar una manera de encontrar pequeñas moléculas inhibidoras del proceso de infección/fusión, es decir, moléculas que podrían unirse y alterar el comportamiento del dominio CRAC1, tal como se establece claramente en las páginas 2-3 de D3, y en el resumen, y que podrían resultar útiles como fármacos antivirales contra el VSR y otros paramixovirus.

Por lo tanto, D3 no enseña cómo utilizar las secuencias de la proteína F. Además, D3 enseña en la página 2 líneas 9-15 que el fracaso, hasta ahora, para producir una vacuna viable ha llevado a un

renovado interés en el desarrollo de fármacos antivirales, lo cual nada tiene que ver con el antígeno de virus sincitial respiratorio (RSV) recombinante aquí reclamado.

El Despacho señala que las proteínas F de D3 contienen la secuencia NQS en las posiciones 500-502, lo cual es correcto. NQS es la secuencia de tipo silvestre para la cepa del virus en esta posición y es un sitio de glicosilación (N-glicosilación a N500). En la forma de tipo silvestre, la glicosilación en este sitio no es del 100%, es decir, **no todas las moléculas de proteína F están glicosilados en este sitio**. Sin embargo, respecto a esto el Despacho se equivoca en su análisis, puesto que no es verdad que cualquier persona medianamente versada en la materia llegaría a la invención reivindicada desde D3, ya que D3 no enseña ni sugiere la modificación de la secuencia en las posiciones 500 a 502, y ciertamente no sugiere que el hacerlo podría aumentar la glicosilación en N500 y mucho menos con el aumento en el rendimiento, tal como se reclama en la presente invención, lo cual tampoco se encuentra sugerido en D3.

En este sentido, es pertinente insistir en que 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. 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 las posiciones 500-502, tal y como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente invención.

### C. Definir el efecto técnico causado y atribuirle al elemento diferencial

En este punto, la SIC concluye que *“Esta diferencia al parecer no concede ningún efecto técnico ventajoso o inesperado al antígeno de VSR de la solicitud con respecto al antígeno 4F11 de VSR divulgado en el documento D3, puesto que la falta de claridad de la reivindicación no permite realizar una comparación a nivel estructural con respecto al estado de la técnica propuesto”*<sup>6</sup>. Sin embargo, es claro que la materia reclamada presenta, de hecho, un efecto técnico, pues de lo contrario, no podría ser catalogada como una invención. Es decir, para que se considere y sea una invención, ésta debe solucionar un problema técnico necesariamente.

En este orden de ideas, considero oportuno señalar que 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-glicosilados, sin embargo, se han demostrado mutaciones específicas que, en el

<sup>6</sup> Resolución No. 8169, notificada por edicto desfijado el 1 de abril de 2015, página 3, último párrafo.

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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 específica del sitio de glicosilación proporciona una mayor glicosilación de la molécula, lo que mejora la homogeneidad del antígeno y, sorprendentemente, un proporciona un aumento sustancial de la producción de proteínas Pre F. A todas luces, este aumento de rendimiento es completamente impredecible a partir de las enseñanzas de D3 y D4.

Así las cosas, el antígeno de la presente solicitud presenta un aumento de la glicosilación que mejora la homogeneidad del mismo, lo que además, sorprendentemente, también se traduce en un aumento del rendimiento de la proteína Pre F. En este sentido, me permito dirigir la atención del Despacho 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.

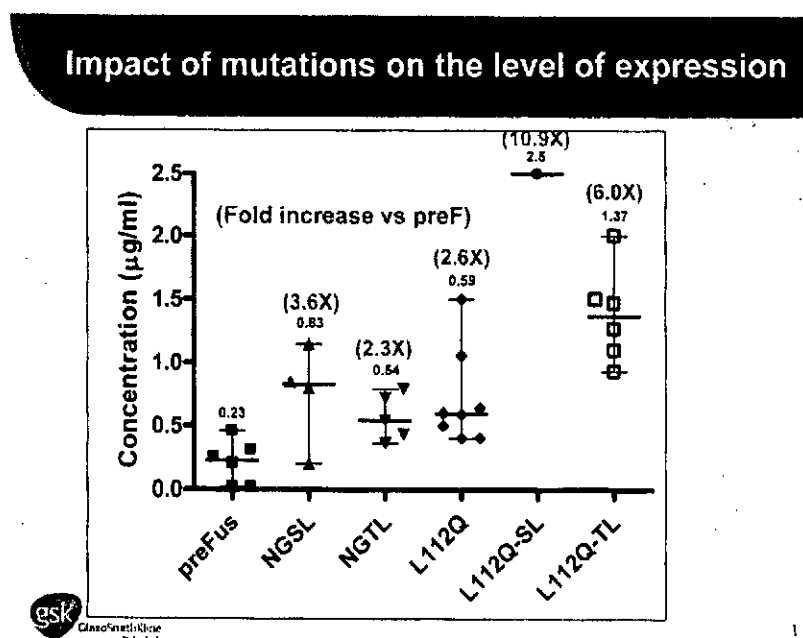
Por lo tanto, en ciertas modalidades, el antígeno PreF tiene un sitio de glicosilación modificado en la posición correspondiente al aminoácido 500 de la secuencia de PreF de referencia (SEQ ID NO: 2), v.gr., en la posición 470 del antígeno PreF ilustrado por SEQ ID NO:6). Las modificaciones adecuadas 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, 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)." (Énfasis fuera de texto)

Además, en la página 64 del Capítulo Descriptivo se señala que:

*"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 presentar nuevamente, adjunto al presente Recurso de Reposición, 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:



Específicamente, la figura del Anexo 1 muestra el rendimiento (concentración) obtenida tras la expresión de varios antígenos PreF con y sin mutaciones de glicosilación y mutaciones del sitio de escisión. En detalle, de la figura anterior se puede concluir que:

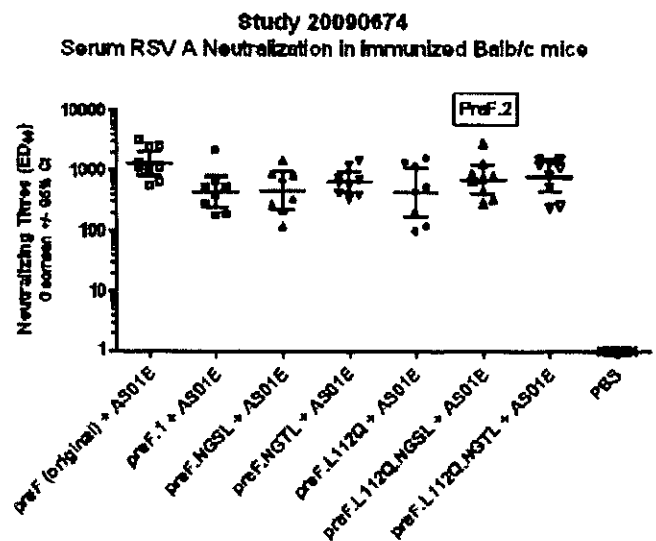
- El Constructo "NGTL" (corresponde a la secuencia NGT en 500-502, como en la Reivindicación 1) tiene un aumento de 2,3 veces en la expresión respecto a "preFus", la cual carece de esta mutación de glicosilación;
- El Constructo "L112Q-TL" tiene la mutación de glicosilación NGT tal como se reclama en la Reivindicación 1 más una sustitución específica de glutamina por leucina en el aminoácido 112. Este constructo muestra un aumento 2.3x en el rendimiento sobre el constructo "L112Q", el cual tiene la sustitución específica, pero ninguna modificación de glicosilación. Así, es claro que los constructos con

la mutación de glicosilación NGT reclamados en la presente invención muestran consistentemente un aumento en el rendimiento sobre los constructos equivalentes que carecen de esa mutación de glicosilación.

- El Constructo "NGSL" (corresponde a la secuencia de NGS en 500-502, como en la Reivindicación 1) tiene un aumento de 3,6X en la expresión sobre "preFus" que carece de esta mutación de glicosilación.
- El Constructo "L112Q-SL" tiene la mutación de glicosilación NGS y la sustitución específica en la posición 112 y muestra un aumento 4.1X en rendimiento sobre el constructo "L112Q", que tiene la sustitución específica, pero ninguna modificación de glicosilación. Así, también es claro que los constructos con la mutación de glicosilación NGS aquí reclamados muestran consistentemente un aumento en el rendimiento sobre construcciones equivalentes que carecen de esa mutación de glicosilación.

A pesar de que todos los anteriores argumentos fueron elevados en mi respuesta al segundo examen de fondo, la SIC ni siquiera los consideró o evaluó técnicamente, pues en la Resolución No. 8169 aquí recurrida, ese Despacho no se refirió a ellos. Sorprendentemente, la SIC desestimó tácitamente la información técnica proporcionada simplemente señalando que "no se evidencia efecto técnico sorprendente" sin siquiera sustentar técnicamente por qué los datos presentados no son sorprendentes o inesperados a partir del arte previo.

Similar a lo anterior, la figura titulada "Estudio 20090674" del ANEXO 2, adjunto al presente Recurso (y presentada también junto con mi respuesta al segundo examen de fondo) tiene dos paneles que muestran los datos de inmunogenicidad obtenidos utilizando los mismos constructos (dos lotes diferentes de PreF sin modificación adicional, más las variantes NGSL, NGTL, L112Q, L112Q-SL y L112Q-TL) y PBS como control negativo. El primer panel "Suero RSV A Neutralización en ratones Balb / c inmunizados", muestra un estudio de neutralización en la cual el título de anticuerpos requerido no varía entre los diferentes constructos (la inmunogenicidad se mantiene cuando la glicosilación aumenta). De manera similar, en el segundo panel "Serum IgG anti-RSV A en ratones Balb / c inmunizados", el nivel de IgG en suero en ratones inmunizados con los diversos antígenos polipeptídicos es casi constante (la inmunogenicidad se mantiene cuando la glicosilación aumenta).



Así, a la luz de los resultados sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente, es claro que los antígenos de RSV recombinantes de la Reivindicación 1, además de que aumentan la glicosilación, también son capaces de proporcionar un mayor rendimiento sin pérdida de inmunogenicidad, lo cual no habría sido predecible a partir de las enseñanzas de D3.

En este sentido, es claro que las consideraciones anteriormente presentadas no fueron realizadas por el Despacho en su análisis, por lo cual no pudo apreciar el efecto técnico real que se logra mediante la materialización de la presente invención.

Ahora bien, respetuosamente, me permito aclarar que la etapa de atribución de un efecto técnico en el método problema-solución se centra en la definición del efecto técnico atribuible al (los) elemento(s) esenciales y diferenciadores de la invención, **más no en la determinación de si existe un efecto técnico necesariamente ventajoso o superior en comparación inmediata con el arte previo**. El Despacho **no** puede confundir efecto técnico con efecto superior. De hecho, en esta etapa no hay lugar a determinar si dicho efecto es ventajoso o no, y mucho menos que esté directamente comparado con el arte previo, ya que por definición, el objetivo de una invención es proporcionar una solución a un problema técnico, el cual incluso podría ser desventajoso o comercialmente inviable, sin que esto afecte los requisitos de patentabilidad.

Así, es un error que el Despacho considere que todas las solicitudes de patente siempre deben presentar un efecto ventajoso y mucho más, si solicita dicha comparación con el arte previo. Lo único que debe determinar el Despacho al analizar el nivel inventivo es si la invención se puede derivar de manera obvia a partir del arte previo.

En el presente caso, evidentemente existe un efecto técnico, el cual es completamente atribuible a las diferencias encontradas entre la presente invención y el estado de la técnica más cercano, que,

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

según la SIC es D3. Así las cosas, no sólo existe un efecto técnico que soluciona un problema técnico, sino que dicho efecto además resulta ser sorprendente e inesperado.

La SIC no puede olvidar que la presencia de un efecto técnico ventajoso es únicamente un indicio de nivel inventivo, el cual no puede convertirse en el único requisito *sine qua non* de la existencia de nivel inventivo. De nuevo, lo único que debe determinarse en el análisis de nivel inventivo es si la invención es obvia o no a la luz del arte previo. Sin embargo, y para dejar en claro que la presente invención, además de no ser obvia a partir de D3 y D4, también presenta efectos sorprendentes e inesperados, tal como se mostró anteriormente.

## **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 usados en vacunas.

El Despacho 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”*. Sin embargo, vale la pena resaltar, que dicho problema no indica que el efecto alcanzado por la invención, es decir no se hace referencia a que la presente invención proporciona constructos inmunogénicos mejorados con un alto rendimiento. Por tanto, solicito respetuosamente que al momento de considerar si el problema técnico es resuelto de manera obvia o no por la presente invención, se tengan en cuenta los efectos técnicos sorprendentes e inesperados, los cuales han sido tenidos en cuenta a lo largo del trámite, y evidentemente, a la luz de las grandes diferencias estructurales y la ausencia de sugerencias en el arte previo, hacen que la presente invención no sea derivable de manera obvia a partir de D3 y D4.

**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”<sup>7</sup>* (énfasis fuera del texto). Así, entonces, en la determinación de nivel inventivo no se trata de evaluar si el arte previo proporciona una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de si dicho arte previo proporciona 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 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.

Es decir, **D4 tampoco está dirigida al uso de la proteína F en las vacunas o composiciones inmunogénicas.** Por el contrario, dicho documento trata de un estudio bioquímico que discute la glicosilación de la proteína F de RSV e introduce mutaciones en los sitios de glicosilación (incluyendo el sitio 500-502) con el único fin de explorar la función de la glicosilación, en particular, en relación con el transporte de la superficie celular, la activación proteolítica y la actividad de fusión (párrafo primero p.4745). En dichos resultados, los autores establecen que la escisión y el transporte de superficie celular no se alteraron significativamente al cambiar o eliminar cualquiera de los sitios de glicosilación (p.4746, líneas 12-19 (Mano Derecha) y p.4748, líneas 4-7 (Mano Izquierda), mientras que el sitio N500 es el más importante para la actividad de fusión (columna p.4748, últimas 10 líneas (Mano Derecha) y el primer párrafo del p. 4749). Los autores señalan que S502 es esencial para la glicosilación en la N500 (última línea de p.4749). En este sentido, hay que tener en cuenta que una de las secuencias de la Reivindicación 1 reemplaza S502 con T, con lo cual aumenta la glicosilación, contrariamente a la enseñanza de D4.

En relación con las vacunas, D4 enseña que la glicosilación puede proteger la proteína F del reconocimiento de anticuerpos y especula que sería interesante ver si la antigenicidad cambia mediante la eliminación de la glicosilación (es decir, en F proteínas carentes de N-glicanos) (en las conclusiones, p.4750 últimas 16 líneas del papel). La anterior enseñanza de D4 refleja la opinión imperante en el campo técnico de que **cualquier** cambio a una estructura de antígeno viral puede **alterar de manera impredecible la respuesta inmune al antígeno.** Por lo tanto es más sorprendente que el aumento de los niveles de glicosilación en el sitio N500, como aquí se reclama, **no afecte la**

<sup>7</sup> Ibídem. Sección 2.13.5.1, p. 133.

antigenicidad y además, aumenta el rendimiento. Evidentemente, estos resultados no se habrían podido predecir a partir de D4 (o solo D3 o una combinación de ambos documentos).

iii) 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 del presente Recurso, 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.

En este punto vale la pena preguntarle a la SIC, ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia, a la luz de las enseñanzas de D3 y D4, habría ido radicalmente en contra de ellas, y habría modificado la estructura viral, aun cuando D3 y D4 sugerían no modificar la configuración estructural puesto que generaría un detrimento en sus propiedades inmunogénicas? ¿A partir de que enseñanzas de D3 y D4 la persona medianamente versada en la materia se habría visto motivada a realizar las modificaciones y obtener las características estructurales aquí reclamadas y además que dichas modificaciones no representaran un cambio drástico en las propiedades inmunogénicas? De mantener su posición, **solicito respetuosamente que el Despacho se pronuncie específicamente respondiendo a las anteriores preguntas.**

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 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.

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, se 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 nuevamente al Despacho que la Guía de la SIC señala, respecto al análisis ex post facto que:

*“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.”<sup>8</sup> (Énfasis fuera de texto).*

<sup>8</sup> Ibidem. Sección 2.13.6.3 Página 137. Relativo al Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight.

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.

En otras palabras, 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.

iv) En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) 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 documentos<sup>9</sup>. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química y biotecnología tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene 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**<sup>10</sup>. 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.**

Además, es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que el antígeno aquí reclamado ahora existe. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. De hecho, no puede olvidarse que el análisis patentabilidad establecido en el Manual Andino de Patentes, implica que:

<sup>9</sup> Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

<sup>10</sup> Ibid.

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

*"...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...se debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención"<sup>11</sup> (énfasis fuera de texto). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.*

En conclusión, y de acuerdo con el peso de la evidencia proporcionada, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D3 y D4, la persona medianamente versada en la materia no obtendría el antígeno reclamado, ni podría esperar que al realizar las múltiples modificaciones estructurales se presentara un aumento beneficioso en el rendimiento de la producción, mientras se mantiene la inmunogenicidad, aun cuando D3 y D4 enseñaban y sugerían abiertamente no modificar las estructuras.

3.5. Finalmente, con un propósito meramente ilustrativo, me permito destacar que esta solicitud de patente fue concedida por la Oficina Europea de Patentes.

Si bien las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, son análogos globalmente, y las concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados resultan equivalentes a los que debe emplear el Despacho, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

## 4. SOLICITUD

En vista que la Superintendencia actuó bajo su propio arbitrio, desconociendo las garantías del Solicitante, solicito que:

4.1. Que se revoque en su totalidad la Resolución No. 8169 del 20 de febrero de 2015; y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para la reivindicación contenida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente Recurso de Reposición.

---

<sup>11</sup> Ibid.

# OLARTEMOURE

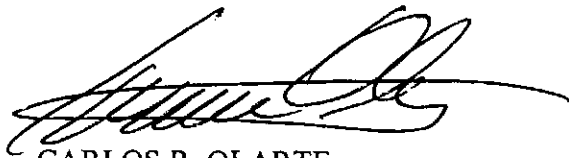
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4.2 Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

## 5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación voluntaria.
- Recibo de pago por 5 reivindicaciones adicionales
- ANEXO 1: Impacto De Las Mutaciones Sobre Los Niveles De Expresión
- ANEXO 2: Estudio 20090674

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**  
**(Recurso de Reposición)**

1. Un antígeno de virus sincitial respiratorio (RSV) recombinante que comprende:  
un polipéptido de proteína F de RSV sin el dominio transmembranal que tiene un dominio F<sub>2</sub> y un dominio F<sub>1</sub> de un polipéptido de proteína F de RSV, en donde el polipéptido de proteína F incluye por lo menos una modificación que incrementa la glicosilación, en la cual los aminoácidos que corresponden a las posiciones 500-502 de la SEQ ID NO: 2 se seleccionan entre: 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<sub>0</sub>) 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<sub>2</sub> y el dominio F<sub>1</sub>.
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<sub>1</sub>.
6. El antígeno de RSV recombinante de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 2-5, que comprende un dominio F<sub>2</sub> y un dominio F<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> 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<sub>0</sub>) 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<sub>1</sub> 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<sub>0</sub>) 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.
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.

\*\*\*\*\*

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 15 - 0035275**

Bogotá D.C., Marzo 27 de 2015 - 15:20:29

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

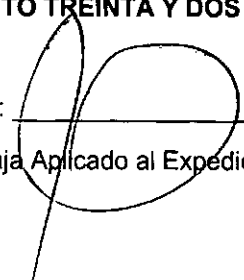
**\*\*\* Soporte del Pago \*\*\***

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 601309004 | 27/03/2015 | 6.700.000.00 |

**\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\***

| CANT.         | RENTISTICO                                                                                    | CONCEPTO | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO        |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------|---------------------|
| 1 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA |          | 132.000.00     | 132.000.00          |
|               |                                                                                               |          |                | <b>\$132.000.00</b> |

**SON: \*\*CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-181053-00014-0000**  
 Fecha: 2015-04-10 16:57:08 Dep. 2003 G.TRAB.VIA.GUI  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-181053-00014-0000**  
 Fecha: 2015-04-10 16:57:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
 Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 29

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-810165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 27 de 2015 - 15:20:32

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 15 - 0037186**

Bogotá D.C., Abril 06 de 2015 - 16:22:46

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR PAGO    |
|--------------|-----------|--------|------------|------------|------------|
| TRANSFERENCI | 999999999 | 35287  | 27/03/2015 |            | 800.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                                        | Vr. LINDITARIO | Vr. CONCEPTO       |
|-------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 32.000.00      | 32.000.00          |
|       |                         |                                                                 |                | <b>\$32.000.00</b> |

**SON: \*\*TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-181053-00014-0000**

Fecha: 2015-04-10 16:57:08 Dep. 2003 G. TRAB. VIA. GUI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-181053-00014-0000**

Fecha: 2015-04-10 16:57:08 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 29

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 6 de 2015 - 16:22:47

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

- / -



**RECIBO DE CAJA**

**No. 15 - 0035280**

Bogotá D.C., Marzo 27 de 2015 - 15:20:29

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

**\*\*\* Soporte del Pago \*\*\***

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 601309004 | 27/03/2015 | 6.700.000.00 |

**\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\***

| CANT.         | RENTISTICO  | CONCEPTO                                                        | VR. UNIDITARIO | VR. CONCEPTO        |
|---------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| 4 50005-01-01 | SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 32.000.00      | 128.000.00          |
|               |             |                                                                 |                | <b>\$128.000.00</b> |

**SON: \*\*CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-181053-00014-0000**

Fecha: 2015-04-10 16:57:08 Dep. 2003 G.TRAB.VIA.GUI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-181053-00014-0000**

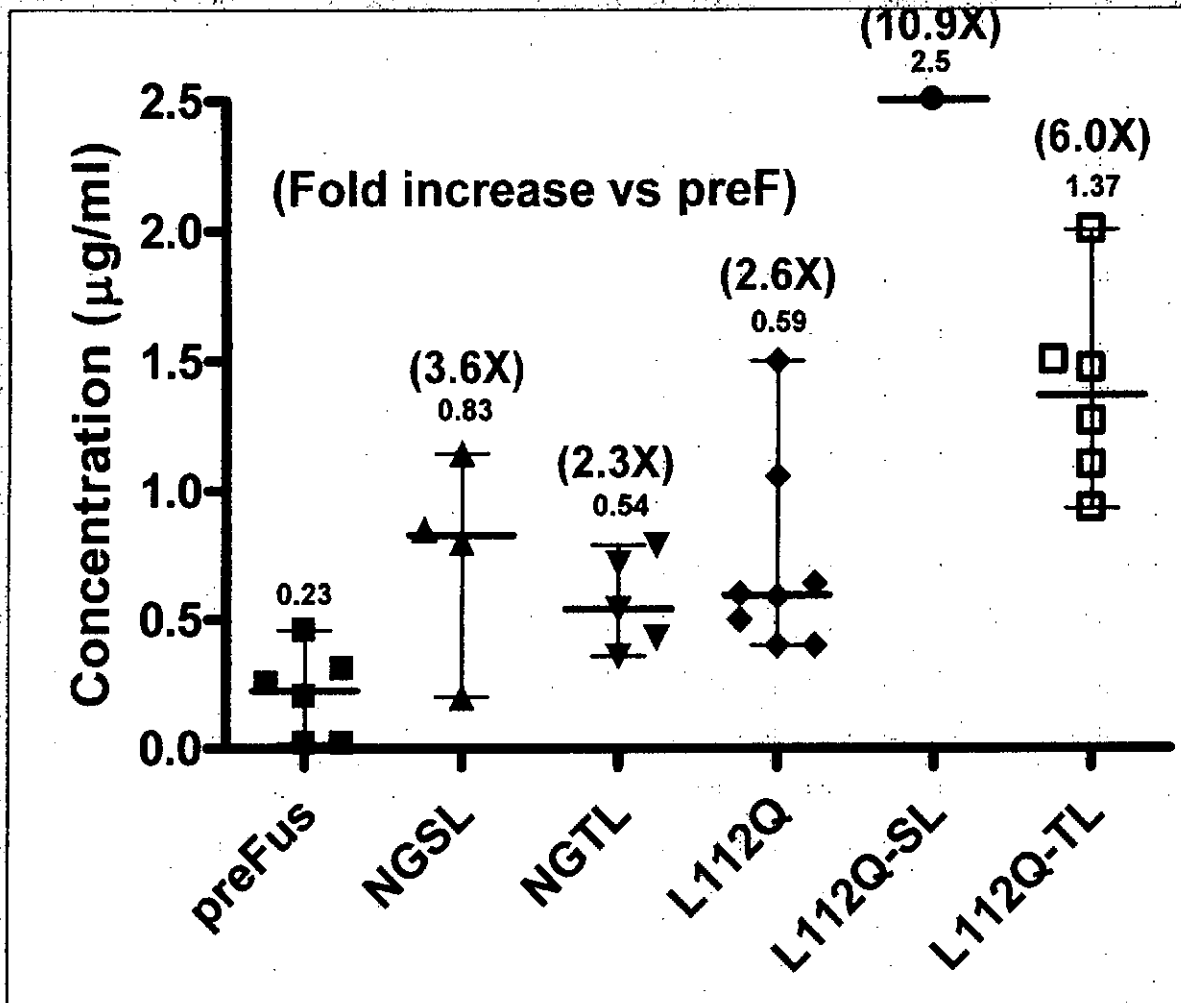
Fecha: 2015-04-10 16:57:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 29

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 27 de 2015 - 15:20:32

# Impact of mutations on the level of expression



## Study 20090674 Serum RSV A Neutralization in immunized Balb/c mice

