

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122137-00009-0000

Fecha: 2014-01-08 16:55:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Re: Expediente N° 12-122.137

Solicitud de Patente de Invención titulada: "VECTORES PARA VACUNA Y
PROCEDIMIENTOS PARA MEJORAR LA RESPUESTA INMUNE FRENTE A
LA INFLUENZA"

Solicitante: THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ARKANSAS
y THE TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM.

Nuestra Ref.: P2012/000084

RESPUESTA AL OFICIO No. 15745, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 034
DE FECHA 27 DE AGOSTO DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado, presentado voluntariamente el 19 de octubre de 2012.

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

- la nueva Reivindicación 1 ahora contiene las características de las antiguas Reivindicaciones 1, 4, 5, 8 y 9;
- las nuevas Reivindicaciones 7 y 10 se limitaron con las características de la antigua Reivindicación 9.

- las nuevas Reivindicaciones 2, 3, 4, 7 y 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6, 7, 10, 14 y 17, respectivamente.

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 éstas corresponden a una drástica limitación de la materia originalmente reclamada.

2. a- La Examinadora señala que el título no refleja el objeto de la invención, ya que se refiere de forma general a un vector para vacunas, mientras que el Capítulo Descriptivo y el Capítulo Reivindicatorio se refieren a un vector para vacunas específicas para influenza. La Examinadora sugiere hacer los cambios correspondientes.

b- Siguiendo la amable sugerencia de la Examinadora, el título de la presente invención fue modificado de la siguiente manera:

“VECTORES PARA VACUNA Y PROCEDIMIENTOS PARA MEJORAR LA RESPUESTA
INMUNE FRENTE A LA INFLUENZA”

3. a- i) La Examinadora señala que los vectores de las Reivindicaciones 1 y 15 deben ser reclamados con una identificación y con una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y las secuencias de ácidos nucleicos con su respectivo SEQ ID NO. Adicionalmente, la expresión “(...) están presentes sobre la superficie del vector” se entiende como un resultado a alcanzar que no permite tener claridad sobre el alcance de la invención.

ii) La Examinadora establece que las Reivindicaciones 8, 9 y 16 carecen de concisión ya que se refieren a una proteína transmembrana que no está especificada. Asimismo, la Reivindicación 11 menciona que “el polipéptido antigénico y el polipéptido HMGB1 son parte de una proteína de fusión”, lo que carece de concisión ya que no se especifica la naturaleza de la proteína de fusión mencionada. La Examinadora sugiere indicar el nombre de las proteínas para delimitar la materia reclamada.

iii) La Examinadora señala que las composiciones reclamadas en las Reivindicaciones 12-14 deben estar definidas por sus ingredientes y las proporciones de los

mismos. Adicionalmente, con respecto a la Reivindicación 14, la Examinadora señala que ésta se expresa en términos de un resultado a alcanza, que limita la claridad de la materia reclamada.

iv) La Examinadora señala que es necesario presentar el Certificado de Depósito para las cepas recombinantes de *Bacillus* construidas.

b. i) Con relación a la objeción sobre claridad realizada por la Examinadora en donde ha considerado que las Reivindicaciones 1, 8, 9, 12 a 15 y 16 son demasiado amplias, me permito llamar la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y en particular sobre la nueva Reivindicación 1, la cual fue drásticamente limitada incluyendo las secuencias de polipéptidos antigénicos y de HMGB1, así como indicando que la expresión en la superficie se obtiene mediante la incorporación de los polipéptidos en el bucle externo de una proteína transmembrana.

Dicha reivindicación ahora reclama un vector para vacunas que comprende un polipéptido antigénico y un polipéptido HMGB1 o un fragmento funcional de los mismos, en donde al menos una porción del polipéptido antigénico y al menos una porción del polipéptido HMGB1 son presentados sobre la superficie del vector para vacunas mediante inserción en un bucle externo de una proteína transmembrana, en donde el polipéptido antigénico se selecciona del grupo que consiste de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:1, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:2, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:3, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 y un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:7, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:8, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:9, o un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:10, y en donde el polipéptido HMGB1 se selecciona entre SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, un fragmento funcional de SEQ ID NO:18, un fragmento funcional de SEQ ID NO:29, un fragmento funcional de SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:28 y un homólogo del mismo.

ii) Respecto a la referencia a la proteína transmembrana, me permito respetuosamente señalar que múltiples proteínas transmembrana son conocidas por la persona medianamente versada en la materia y se conocen diversidad de bucles transmembrana de muchas de estas proteínas. Por lo tanto, considero que no hay necesidad de definir con más detalle este aspecto de los vectores de vacuna de la invención.

iii) Respecto a la observación de la Examinadora sobre el depósito de las cepas de *Bacillus* descritas y utilizadas en la presente invención, me permito señalar respetuosamente que no estoy de acuerdo con la necesidad de presentación de Certificados de Depósito. De hecho, la presente solicitud proporciona suficiente información en la memoria descriptiva, que sumada a lo conocido por la persona medianamente versada en la materia, hacen claramente posible la obtención de cepas de *Bacillus*, así como para la obtención de los constructos y vectores de vacunas proporcionadas en la presente invención. Adicionalmente, los ejemplos en el Capítulo Descriptivo proporcionan un plan detallado para la construcción de los vectores de vacuna y se proporcionan las secuencias al menos en el listado de secuencias, de tal manera que es claro para una persona medianamente versada en la materia cómo obtener los vectores de vacuna en un vector de vacuna de su elección. Por otro lado, las cepas de *Bacillus* adecuadas son fácilmente disponibles.

En conclusión el Capítulo Reivindicatorio de la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de claridad y concisión.

4. a- La Examinadora argumenta que la patente US2003/0165538 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 15-18 de la presente invención.

La Examinadora afirma que las características esenciales de la Reivindicación 15 habían sido previamente divulgadas por D1, el cual enseña la construcción de esporas de bacterias incluidas las especies de *Bacillus*, que sean empleadas como vectores para vacunas y que produzcan polipéptidos de interés. Dentro de las realizaciones de D1, dichos vectores pueden ser preparados con una molécula antigénica viral, como un polipéptido de la influenza NP o HA y con moléculas co-estimuladoras como CD154. Adicionalmente, D1 divulga la inserción de proteínas de fusión para polipéptidos de interés como cotB. De lo anterior, la Examinadora concluye que la Reivindicación 15 de la invención carece de novedad a la luz de D1.

Respecto a las Reivindicaciones 16-18, la Examinadora señala que no mencionan alguna característica que haga nueva a la Reivindicación 15, por lo tanto carecen de novedad.

b- En respuesta a la anterior objeción, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre la nueva Reivindicación 8, correspondientes a la antigua Reivindicación 15, que ahora reclama un vector para vacunas contra *Bacillus* spp. que comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido antigénico que está presente sobre la superficie del vector para vacunas y una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica un

polipéptido inmunoestimulador, en donde el polipéptido antigénico y el polipéptido inmunoestimulador están presentes sobre la superficie del vector para vacunas, en donde el polipéptido antigénico es un polipéptido de influenza y en donde el polipéptido inmunoestimulador es un polipéptido HMGB1, en donde el primer polinucleótido y el segundo polinucleótido se insertan dentro de una tercera secuencia de polinucleótidos que codifica una porción externa de una proteína transmembrana, en donde el polipéptido antigénico se selecciona del grupo que consiste de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:1, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:2, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:3, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 y un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:7, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:8, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:9, o un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:10, y en donde el polipéptido HMGB1 se selecciona entre SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, un fragmento funcional de SEQ ID NO:18, un fragmento funcional de SEQ ID NO:29, un fragmento funcional de SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:28 y un homólogo del mismo polipéptidos de Influenza específicos o los polipéptidos HMGB1 reclamados.

De acuerdo con las modificaciones mencionadas anteriormente, D1 no divulga un vector para vacunas que tenga las secuencias específicas tal y como lo hace la nueva Reivindicación 8. En este punto, vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, D1 no divulga explícitamente los polipéptidos de Influenza específicos o los polipéptidos HMGB1 reclamados, por tal razón la materia aquí reclamada es novedosa frente a D1.

Con respecto a las nuevas Reivindicaciones 9 y 10 (antiguas Reivindicaciones 16-18), dichas reivindicaciones al ser dependientes de la nueva Reivindicación 15, la cual es novedosa, también son novedosas. En este punto me permito citar la Guía para el Examen de patentes, la cual señala que “una reivindicación dependiente es patentable, si la reivindicación independiente de la cual

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

se deriva es patentable, por lo cual, en este caso, no hay que hacer búsqueda para la reivindicación dependiente.”³

5. a- La Examinadora señala que D1 y las patentes US2008/0305120 (D2) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 1. Adicionalmente, la Examinadora señala que la patente WO2008/036675 (D3) afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 4 y 19 de la presente invención.

La Examinadora afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 de la presente invención y los vectores de D1 es que éstos últimos no mencionan la construcción de dichos vectores con un polipéptido HMGB1 o un fragmento funcional del mismo. El efecto que lograría el hecho de incluir un polipéptido HMGB1 en comparación con el péptido CD154 es que con el primero se obtiene un mayor efecto inmunogénico de respuesta a anticuerpos.

Sin embargo, la Examinadora señala que la construcción de vacunas con un polipéptido HMGB1 había sido previamente divulgada por D2, que divulga composiciones inmunogénicas que comprenden un polipéptido HMGB1 y un antígeno en una proteína de fusión que induce una robusta respuesta inmune. Además, la secuencia del polipéptido HMGB1 de D2 (SEQ ID NO: 22) tiene una identidad del 81.6% con la secuencia SEQ ID NO: 18 de la presente invención.

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia incluiría variantes del polipéptido HMGB1 de D2 en la construcción de los vectores para las vacunas de D1, obteniéndose así la Reivindicación 1 de la presente invención, por lo tanto la Examinadora concluye que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

Con respecto de las Reivindicaciones 2, 3 y 5-14 la Examinadora señala que no mencionan características adicionales a las divulgadas en D1 y D2 que confiera nivel inventivo a la Reivindicación 1 de la presente invención, por lo tanto no se consideran inventivas.

Frente a la Reivindicación 20, la Examinadora señala que dicha reivindicación divulga que “el polipéptido HMGB1 se selecciona entre la SEQ ID NO: 18 (...)” por lo tanto tampoco se considera inventiva.

³ Guía para examen de solicitud de patentes de invención y modelos de utilidad (2012). Sección 2.6.4.2 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

La Examinadora afirma que la característica “polipéptido M2e de influenza se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1” presente en las Reivindicaciones 4 y 19 había sido descrita previamente por D3, el cual divulga el polipéptido M2e del virus de la influenza. Adicionalmente, la SEQ ID NO: 1 de la presente invención tiene un porcentaje de identidad de 100% con la secuencia SE ID NO: 1 publicada en D3.

De lo anterior, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia habría incluido el polipéptido antigénico de D3 en la construcción de vectores de D1 y así obtener el objeto de las Reivindicaciones 4 y 19, por lo que dichas reivindicaciones carecen de nivel inventivo.

b- Con respecto al nivel inventivo de la presente invención, me permito señalar que a diferencia de la opinión de la Examinadora, no resulta obvio de ninguna manera para una persona medianamente versada en la materia expresar HMGB-1 en la superficie de un vector de vacuna, ya que este no interactuaría de forma nativa con células inmunes cuando se expresa en la superficie de otra célula o vector para vacuna.

La HMGB1, en general, reside en el núcleo donde se une el ADN. Las células necróticas o dañadas liberan de forma pasiva la HMGB1 en su entorno como una proteína soluble. La HMGB1 soluble interactúa con y estimula las células inmunes como una señal innata de infección o enfermedad (Ver el artículo del Anexo 1: Bianchi y Manfredi, Immunological Reviews 2007, 220:35-46, en la página 36, columna 2 y la Figura 2). Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no tendría motivación o expectativa alguna de éxito en la expresión de la HMGB1 en la superficie de un vector de vacuna y no se espera que un cambio tan drástico de los medios nativos mediante los cuales HMGB1 interactúa con las células del sistema inmune resultara en una activación inmunológica.

La Examinadora cita D1 para apoyar la afirmación de que la expresión en la superficie de un vector de vacuna es una técnica conocida. Sin embargo, me permito resaltar que la HMGB1 no es equivalente a un polipéptido antigénico. La HMGB1 es una proteína relativamente grande en comparación con un polipéptido antigénico expresado en la superficie de un vector de vacuna. HMGB1 nunca se asocia en forma nativa con la superficie celular. Si bien se sabe que interactúan con un receptor en una célula inmune, la HMGB1 no interactúa con la célula inmune a través de la presentación en la superficie de la célula o por un vector de vacuna. HMGB1 interactúa de forma nativa con su receptor en las células inmunes en forma soluble.

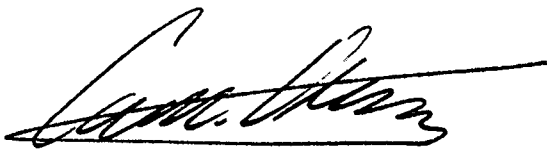
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

De acuerdo con lo anterior, un experto en la materia no podría predecir si la HMGB1 sería capaz de interactuar con y estimular las células del sistema inmune cuando se expresa en la superficie de un vector de vacuna. Así las cosas, D1, D2 y/o D3, solos o en combinación, no enseñan ni sugieren la materia reclamada en la presente invención, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1: Artículo Bianchi et al. *"High-mobility group box 1(HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity"*

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un vector para vacunas que comprende un polipéptido antigénico y un polipéptido HMGB1 o un fragmento funcional de los mismos, en donde al menos una porción del polipéptido antigénico y al menos una porción del polipéptido HMGB1 son presentados sobre la superficie del vector para vacunas mediante inserción en un bucle externo de una proteína transmembrana,
en donde el polipéptido antigénico se selecciona del grupo que consiste de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:1, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:2, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:3, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 y un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:7, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:8, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:9, o un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:10, y
en donde el polipéptido HMGB1 se selecciona entre SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, un fragmento funcional de SEQ ID NO:18, un fragmento funcional de SEQ ID NO:29, un fragmento funcional de SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:28 y un homólogo del mismo.
2. El vector para vacunas de la Reivindicación 1, en donde el vector para vacunas es una bacteria.
3. El vector para vacunas de la Reivindicación 2, en donde la bacteria es *Bacillus* spp.
4. El vector para vacunas de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la proteína transmembrana es *cotB*.
5. El vector para vacunas de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el polipéptido antigénico y el polipéptido HMGB1 son parte de una proteína de fusión, incluyendo el polipéptido antigénico, el polipéptido HMGB1 y la proteína transmembrana.
6. Una composición que comprende el vector para vacunas de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración oral o nasal.
7. La composición de la Reivindicación 6, en donde el vector para vacunas no es capaz

de replicación, se inactiva o elimina mediante tratamiento con calor, formalina, antibióticos, o etanol.

8. Un vector para vacunas contra *Bacillus* spp. que comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido antigénico que está presente sobre la superficie del vector para vacunas y una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido inmunoestimulador, en donde el polipéptido antigénico y el polipéptido inmunoestimulador están presentes sobre la superficie del vector para vacunas, en donde el polipéptido antigénico es un polipéptido de influenza y en donde el polipéptido inmunoestimulador es un polipéptido HMGB1,

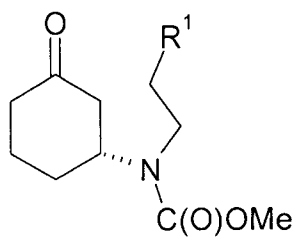
en donde el primer polinucleótido y el segundo polinucleótido se insertan dentro de una tercera secuencia de polinucleótidos que codifica una porción externa de una proteína transmembrana,

en donde el polipéptido antigénico se selecciona del grupo que consiste de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:1, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:2, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:3, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10 y un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:7, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:8, un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:9, o un fragmento inmunogénico de SEQ ID NO:10, y en donde el polipéptido HMGB1 se selecciona entre SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, un fragmento funcional de SEQ ID NO:18, un fragmento funcional de SEQ ID NO:29, un fragmento funcional de SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:28 y un homólogo del mismo.

9. El vector para vacunas de la Reivindicación 8, en donde la proteína transmembrana es *cotB*.

10. El vector para vacunas de cualquiera de las Reivindicaciones 8 o 9, en donde el vector para vacunas no es capaz de replicación, se inactiva o elimina mediante tratamiento con calor, formalina, antibióticos, o etanol.

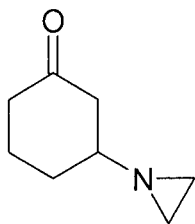
77



(III)

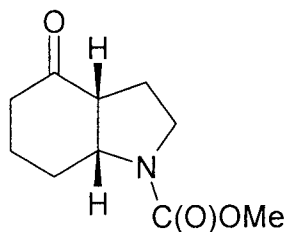
en donde R^1 es un grupo saliente seleccionado de cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o fluorosulfonato;

el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula $\text{R}^1\text{C(O)OMe}$ con un compuesto de la Fórmula (IV), o con una sal del mismo:



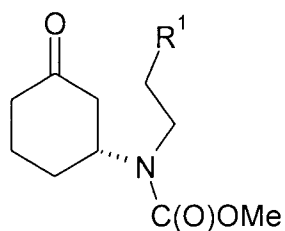
(IV)

7. Un compuesto de la Fórmula (II), o una sal del mismo:



(II)

8. Un compuesto de la Fórmula (III), o una sal del mismo:



(III)

en donde R^1 es un grupo saliente, seleccionado de cloro, bromo, yodo, metanosulfato o fluorosulfonato.
