

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-003443-00008-0000

Fecha: 2014-06-11 16:34:53
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 8/9

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
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echena

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 13-003.443

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "VACUNA Y MÉTODOS PARA REDUCIR UNA INFECCIÓN POR CAMPYLOBACTER"

Solicitante: THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ARKANSAS

Nuestra Ref.: P2013/000010

RESPUESTA AL OFICIO No. 3418 NOTIFICADO POR LA FIJACIÓN EN LISTA

No. 011 DE FECHA 18 DE MARZO 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 presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 22 de marzo de 2013.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 3, y 16-18;
- en la nueva Reivindicación 1 se especifica que el invento es un "vector vacuna", y que el fragmento comprende al menos 8 aminoácidos, lo cual encuentra soporte en las páginas 3 y 9 del Capítulo Descriptivo respectivamente;

- la nueva Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 12) ahora comprende la SEQ ID N°: 14, que encuentra soporte en la página 14 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 15) ya no comprende la SEQ ID N°: 10;
- en las nuevas Reivindicaciones 1 a 18 se especifica que el vector reclamado es un vector de vacuna;
- en la actual Reivindicación 18 (antigua Reivindicación 20) se especifica que en la composición reclamada el vector de vacuna es una bacteria y se adiciona a la composición a 10^6 o 10^8 unidades formadoras de colonias (cfu) por ml, de acuerdo con la página 24 del Capítulo Descriptivo;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 15 y 16, que encuentran soporte en las páginas 31-35 del Capítulo Descriptivo, y el alcance de la antigua Reivindicación 15, respectivamente;
- las demás reivindicaciones así como sus relaciones de dependencia se reenumeran de acuerdo a los cambios realizados.

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 franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 16 y 18 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada las anteriores objeciones en tanto que las Reivindicaciones 16 y 18 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora sostiene que el Capítulo Reivindicatorio no es claro debido a que:

- la Reivindicación 1 no especifica el tipo de vector ni la secuencia recombinante que contiene, así mismo, el término “un fragmento del mismo” es impreciso y no permite diferenciar a la presente invención del estado del arte;
- la Reivindicación 2 no define el número de la segunda secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido inmunoestimulante;
- las Reivindicaciones 4 y 5 definen al vector por ser una bacteria, cuando los vectores son moléculas transportadoras que transfieren y replican fragmentos de

ADN que llevan insertados en células huésped, por lo cual la célula huésped debe definirse como una línea celular indicando su número de depósito;

- la composición de la Reivindicación 20 no está definida por sus ingredientes, ni indica la proporción de cada uno de ellos dentro de la composición;
- las Reivindicaciones 6-15, 17, 19 y 20 no cuentan con el debido soporte en el Capítulo Descriptivo, pues no definen una generalización razonable de lo que se encuentra sustentada.

b- Frente a las observaciones planteadas por la Examinadora, me permito señalar lo siguiente:

i) Los polipéptidos proporcionados en el Capítulo Descriptivo y reclamados en la Reivindicación 1 tienen una longitud de 21-35 aminoácidos y los epítopes antigénicos son conocidos en la técnica por ser tan cortos como ocho aminoácidos de longitud (véase la página 52 del ANEXO 1). Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia entendería que epítopes muy pequeños pueden provocar una respuesta inmune. El Capítulo Descriptivo, en la página 11, ofrece apoyo específico para los fragmentos de ocho aminoácidos de longitud, ante lo cual resulta evidente que la expresión “un fragmento del mismo” hace referencia inequívoca a una porción de dichos péptidos capaz de desencadenar una respuesta inmune.

ii) Acerca de la Reivindicación 2, me permito expresar respetuosamente que se proporcionan varios polipéptidos inmunoestimulantes en el Capítulo Descriptivo y que la persona medianamente versada en la materia podría utilizarlos sin necesidad de definir las secuencias específicas en la reivindicación en comento. De esta manera, la Reivindicación 2 debería ser considerada clara, ya que se limita a “polipéptidos inmunoestimulantes” sin estar asociados de forma nativa en el vector de acuerdo a lo establecido en el Capítulo Descriptivo.

iii) De igual manera, considero que quizá haya una mala interpretación del término “vector” como un plásmido. El vector de expresión en la solicitud no se utiliza para hacer referencia a un plásmido, sino más bien a un vector en un sentido más amplio, como vehículo, por ejemplo, un portador de un polipéptido antigénico, por lo cual no es procedente limitar el término de acuerdo con lo sugerido por la Examinadora.

Adicionalmente, el término “vector” se utiliza comúnmente en la técnica de las vacunas para referirse a un portador de un polipéptido antigénico. Como se señaló anteriormente, se ha añadido el término “vacuna” a la Reivindicación 1 para aclarar este punto. De hecho, el vector de

vacuna se define en la descripción para incluir bacterias que figuran por lo menos en la página 25. Asimismo, los ejemplos demuestran que las secuencias antigénicas utilizadas en dos vectores de vacuna distintos fueron efectivas y, por tanto, la persona medianamente versada en la materia entendería que otros vectores de vacunas pueden ser sustituidos en la invención.

iv) En cuanto a la Reivindicación 20, la composición reclamada ha sido limitada para referirse a los componentes y concentraciones presentes en la misma, dando un soporte a la composición en concordancia con los ejemplos. Específicamente, el soporte para dicha modificación puede encontrarse en las páginas 35-37 y 46 del Capítulo Descriptivo.

v) frente a las Reivindicaciones 6-15, 17, 19 y 20, me permito señalar que el soporte de cada una de estas reivindicaciones se puede encontrar en:

las antiguas Reivindicaciones 6 y 8-13 (ahora son las Reivindicaciones 5 y 6-12);

las nuevas Reivindicaciones 15-16 son compatibles con el vector de Salmonella descrito en las páginas 31-35 de la presente solicitud;

las Reivindicaciones 14 a 15 (ahora 13 a 14) son compatibles con el vector de vacuna Bacillus que se describe en las páginas 45-46 de la presente solicitud;

la antigua Reivindicación 7 (ahora Reivindicación 6) se apoya por lo menos en las páginas 11 y 12, así como en la página 23;

la reivindicación 17 fue eliminada.; y

la reivindicación 19 (ahora 17) se apoya en la página 15.

Así entonces, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por el Examinador, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486.

3. a- La Examinadora argumenta que la patente US2007128183 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora sostiene que D1 divulga moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican un antígeno hiperinmune reactivo de suero o un fragmento del mismo, métodos para aislar dichos antígenos y usos de los mismos. Específicamente, D1 divulga un antígeno hiperinmune que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la SEQ ID N°: 1029, particularmente los residuos 98-110, que son 100% idénticos a la SEQ ID N°: 7 de la presente invención.

De igual manera, la Examinadora presenta el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de D1 frente a las de la presente solicitud:

Características esenciales	D1
Vector	Antígeno hiperinmune (Pág. 92, Col. 1)
Una primera secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido antigénico de la SEQ ID N°: 7 (cjaD: cj0113), la SEQ ID N°: 8 (cjaA: cj0982) o la SEQ ID N°: 9 (ACE 393: cj0420) o un fragmento del mismo	SEQ ID N°: 1029 residuos 98 -110 (Pág. 92 -111)
Donde la primera secuencia de polinucleótidos no está asociado en estado nativo con el vector	No se menciona

Al respecto, la Examinadora señala que D1 se diferencia de la presente solicitud en que el arte previo consiste en una primera secuencia de polinucleótidos no asociada en estado nativo con el vector. Sin embargo, esta diferencia no parece agregar un efecto técnico inesperado a la presente invención, por lo que D1 anticipa el uso de vectores para la entrega de antígenos que inducen una respuesta inmune terapéutica contra infecciones por *Campilobacter jejuni*, ante lo cual la Examinador sostiene que una persona medianamente versada en la materia incluiría el método divulgado en D1 para construir antígenos potenciales que comprenden polipéptidos que se expresan sobre la superficie del vector del arte previo, obteniendo así el objeto de la presente solicitud (reclamado por la Reivindicación 1).

b- En respuesta a las observaciones planteadas por el Examinador, me permito afirmar que, aunque D1 describe polipéptidos de longitud completa y sugiere que varios fragmentos grandes de cada uno de estos polipéptidos podrían utilizarse para producir vacunas contra Campylobacter, este documento NO da a conocer los fragmentos antigénicos de acuerdo con la Reivindicación 1 o cualquier reivindicación dependiente de la misma y tampoco sugiere la combinación de los polipéptidos con un polipéptido inmunoestimulante, o la expresión en la superficie de un vector de vacuna, como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Más específicamente, D1 da a conocer la secuencia completa de la proteína cj0113, entre muchas otras proteínas de Campylobacter, como la SEQ ID N°: 1209. En consecuencia, D1 **no divulga el péptido de 21 aminoácidos particular de la SEC ID N °: 7** fuera del contexto de la proteína de longitud completa que tiene un total de 165 aminoácidos de longitud. Tal como reconocerá la Examinadora, “la definición de epítopes no es tan fácil como parece”, toda vez que a partir de una secuencia completa de un péptido no se puede determinar o predecir cuál es la porción de dicho péptido que se une al anticuerpo o que desencadena la respuesta inmune.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

A su vez, D1 nombra siete epítopes inmunogénicos predichos de cj0113 (véase la página 68 de D1), donde ninguno de ellos son equivalentes a la SEQ ID N°: 7. Tan solo uno de los siete epítopes de D1 se solapa con la SEQ ID N°: 7, pero sólo en cinco aminoácidos. Ahora bien, la Reivindicación 1 y todas las reivindicaciones dependientes de la misma requieren que cualquier fragmento de la SEQ ID N°: 7 tenga al menos ocho aminoácidos de longitud para ser inmunogénico, por lo que D1 no enseña o sugiere la SEQ ID N°: 7 para su uso en un vector de vacuna.

Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia no podría inmediatamente prever la SEQ ID N°: 7 o los fragmentos de la SEQ ID N°: 7 de al menos ocho aminoácidos de longitud a partir de la divulgación de D1. De esta manera, la persona medianamente versada en la materia se apartaría de la SEQ ID N°: 7 a partir de lo descrito en D1, el cual refiere diferentes epítopes, es decir, a partir de las enseñanzas del arte previo, obtendría péptidos muy diferentes a los aquí reclamados.

En conclusión, D1 **NO** anticipa ni hace que las reivindicaciones de la presente invención sean obvias. Por lo tanto, respetuosamente considero que la materia reclamada en esta solicitud no debe ser modificada, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado;
ANEXO 1: Lymphocyte Specificity and Activation.

7

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un vector de vacuna que comprende una primera secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido antigénico de la SEQ ID N°: 7 (cjaD; cj0113), la SEQ ID N°: 8 (cjaA; cj0982) o la SEQ ID N°: 9 (ACE 393; cj0420) o un fragmento del mismo de al menos 8 aminoácidos de longitud, donde la primera secuencia de polinucleótidos no está asociado en estado nativo con el vector.
2. El vector de vacuna de la Reivindicación 1, que además comprende una segunda secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido inmunoestimulante que no está asociado en estado nativo con el vector.
3. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 1-2, donde el vector de vacuna es una bacteria.
4. El vector de vacuna de la Reivindicación 3, donde la bacteria es de un género seleccionado entre *Salmonella*, *Escherichia*, *Bacillus* o *Lactobacillus*.
5. El vector de vacuna de la Reivindicación 3, donde la primera secuencia de polinucleótidos y la segunda secuencia de polinucleótidos están integrados en el genoma de la bacteria.
6. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 2-5, donde el vector comprende más de una copia de la primera secuencia de polinucleótidos, más de una copia de la segunda secuencia de polinucleótidos o más de una copia de la primera y la segunda secuencia de polinucleótidos.
7. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 2-6, donde la primera secuencia de polinucleótidos está ligada en marco a la segunda secuencia de polinucleótidos.
8. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 2-7, donde el polipéptido antigénico y el polipéptido inmunoestimulante se expresan sobre la superficie del vector.
9. El vector de vacuna de la Reivindicación 8, donde la primera secuencia de polinucleótidos y la segunda secuencia de polinucleótidos se insertan en una tercera secuencia de polinucleótidos que codifica una porción externa de una proteína transmembrana.

8

10. El vector de cualquiera de las Reivindicaciones 2-9, donde el polipéptido inmunestimulante es un polipéptido CD154 o un polipéptido IIMGB1.
11. El vector de vacuna de la Reivindicación 10, donde el polipéptido CD154 tiene la capacidad de unirse a CD40, donde el polipéptido CD154 es de menos que 50 aminoácidos y comprende los aminoácidos 140-149 de la SEQ ID N°: 13 o SEQ ID N°: 14.
12. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 2-10, donde el polipéptido CD154 comprende un polipéptido seleccionado de las SEQ ID N°: 15-19.
13. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 2-10, donde el polipéptido IIMGB1 comprende un polipéptido seleccionado entre al menos una de las SEQ ID N°: 20-28 o un fragmento de al menos una de las SEQ ID N°: 20-28.
14. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 2-13, donde la secuencia del polipéptido antigénico es la SEQ ID N°: 7 y el polipéptido inmunestimulante se selecciona entre una de las SEQ ID N°: 13-28.
15. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 2-14, donde la secuencia del polipéptido antigénico y el polipéptido inmunestimulante son una de las SEQ ID N°: 10-12.
16. El vector de vacuna de la Reivindicación 15, donde la secuencia del polipéptido antigénico y el polipéptido inmunestimulante son la SEQ ID N°: 10.
17. El vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 1-16, que además comprende una cuarta secuencia de polinucleótidos que codifica un segundo polipéptido antigénico.
18. Una composición farmacéutica que comprende el vector de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 1-17, donde el vector de vacuna es una bacteria y se adiciona a la composición a 10^6 o 10^8 unidades formadoras de colonias (cfu) por ml y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende salina.

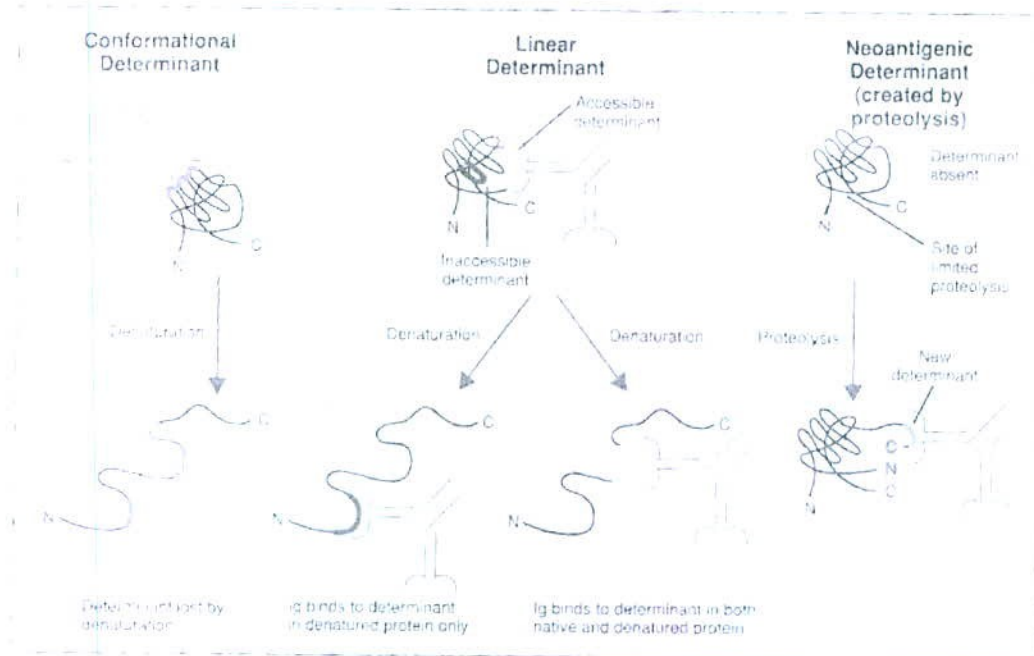


FIGURE 3-9 The nature of antigenic determinants. Antigenic determinants in proteins (shown in gray) may depend upon protein folding (conformation) as well as upon covalent structure. Some linear determinants are accessible in native proteins, whereas others are exposed only upon protein unfolding. Neoantigenic determinants arise from covalent modifications such as peptide bond cleavage.

formation of determinants. For proteins, epitopes formed by adjacent amino acid residues in the covalent sequence are called **linear determinants** (Fig. 3-9). It is estimated that in a protein antigen the size of the linear determinant that forms contacts with specific antibody is about 6 amino acids long. Linear determinants may be accessible to antibodies in the native folded protein if they appear on the surface or in a region of extended conformation. More often, linear determinants may be inaccessible in the native conformation and appear only when the protein is denatured. In contrast, **conformational determinants** are formed by amino acid residues from separated portions of the linear amino acid sequence that are spatially juxtaposed only upon folding (Fig. 3-9). In theory, denatured proteins could transiently give rise to conformational determinants; however, such determinants are too short-lived unless they are maintained by energetically favorable interactions such as those found in native proteins. Thus, antibodies specific for certain linear determinants and antibodies specific for conformational determinants can be used to ascertain whether a protein is denatured or in its native conformation, respectively. When there is more than one stable conformation, antibodies may be specific for one or the other. The energy of antibody binding may actually alter the relative stability of the two conformations, shifting the dynamic equilibrium.

Proteins may be subjected to covalent modifica-

tions such as phosphorylation or specific proteolysis. These modifications, by altering the covalent structure, can produce new antigenic epitopes. Such epitopes, called **neoantigens**, may be recognized by specific antibodies (Fig. 3-9).

At the beginning of this chapter, we made the general assertion that antibodies are not enzymes. However, certain antigen-binding sites may coincidentally resemble the active site of enzymes and function to catalyze reactions. It should be emphasized that this is an area of intense research activity as a means of designing enzymes but is unlikely to play much of a role in normal immunity.

A final consideration about macromolecules as antigens is that proteins, nucleic acids, and complex carbohydrates may have internally repetitive structures, forming more than one identical determinant per molecule. For proteins, such structures commonly arise from polymerization of monomeric units. Molecules with repetitive structures are said to be **multivalent** and can interact with more than one binding site on an individual antibody or with more than one antibody.

Structural Basis of Antigen Binding

The limited proteolysis of antibody molecules described above indicated that the antigen-binding