



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-047.162

Solicitud de Patente de Invención titulada: "VARIANTES NO LIPÍDICAS DE ANTIGENOS DE ORF2086 DE NEISSERIA MENINGITIDIS"

Solicitante: WYETH LLC.

Nuestra Ref.: P2013/000036

RESPUESTA AL OFICIO No. 15695, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 052,

DE FECHA 30 DE DICIEMBRE 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 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 el Capítulo Reivindicatorio radicado el 7 de junio del 2013 como modificaciones voluntarias.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 3, 10-12, 18, 26-30;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a las antiguas Reivindicaciones 1 y 4;
- las nuevas Reivindicaciones 3 y 4 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 y 6;
- la nueva Reivindicación 5 corresponde a las antiguas Reivindicaciones 7-9;
- las nuevas Reivindicaciones 6-9, 14, 16 y 17 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 13-16, 31, 35 y 36;
- la nueva Reivindicación 10 corresponde a las antiguas Reivindicaciones 17, 21 y 22;

- la nueva Reivindicación 11 corresponde a las antiguas Reivindicaciones 16, 19, 20 y 22;
- la nueva Reivindicación 12 corresponde a las antiguas Reivindicaciones 24 y 25;
- la nueva Reivindicación 13 corresponde a la antigua Reivindicación 23 y se incluye la SEC ID N° 49;
- la nueva Reivindicación 5 corresponde a las antiguas Reivindicaciones 7-9.

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 reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que la presente no es considerada como una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la decisión 486, pues corresponde a material biológico no patentable.

En particular, el objeto de las Reivindicaciones 1-3 no se considera una invención, ya que su encabezado está definido como una composición y en éstas sólo se caracteriza material biológico, correspondiente a un polipéptido de la proteína ORF2086 de la bacteria *Neisseria meningitidis* serogrupo B, concerniente a material biológico aislado que se encuentra en la naturaleza.

Así mismo, el objeto de las Reivindicaciones 4 y 11 tampoco se considera como una invención, en tanto que reclama composiciones que sólo dependen del principio activo que, como se dijo, antes es material biológico existente en la naturaleza; a pesar de que se incluyan cadenas de aminoácidos SEC ID N°: 12-21, que corresponden a secuencias aisladas de la bacteria *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

Adicionalmente, la Reivindicación 29 tampoco es considerada como una invención, dado que corresponden a un polipéptido aislado que no se identifica por sus secuencias de aminoácidos. Por otro lado las Reivindicaciones 31-36, que al igual se refieren a un polipéptido ORF 2086 de la subfamilia B aislado de la bacteria *Neisseria meningitidis*, en el que los polipéptidos A05, B09 y B44 son unas variantes de estas proteínas, las cuales según la descripción comprenden las SEC ID N°: 13, SEC ID N°: 18 y SEC ID N°: 21 respectivamente, también corresponden a material biológico existente en la naturaleza.

Por todo lo anterior, el Examinador considera que la presente invención no es materia patentable, ya que corresponde a material biológico existente en la naturaleza y únicamente se reclama su forma aislada.

b- En primer lugar me permito llamar la atención del Examinador respecto a las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, en el cual se eliminaron las Reivindicaciones 3, 10-12, 18, 26-30.

Adicionalmente, las composiciones de las Reivindicaciones 1 y 2, están completamente caracterizadas por las secuencias de aminoácidos que caracterizan los polipéptidos no piruvilado y no lipidado allí incluidos (SEQ ID NO.: 12, SEQ ID NO.: 13, SEQ ID NO.: 14, SEQ ID NO.: 15, SEQ ID NO.: 16, SEQ ID NO.: 17, SEQ ID NO.: 18, SEQ ID NO.: 19, SEQ ID NO.: 20, y SEQ ID NO.: 21, SEC ID N° 44, la SEC ID N° 49, la SEC ID N° 50 y la SEC ID N°: 55).

Así entonces, la materia reclamada se refiere a composiciones que contienen un polipéptido específicamente caracterizado, que por definición no corresponden a materia natural existente en la naturaleza.

Por otro lado, es incorrecta la afirmación desprevenida que los polipéptidos incluidos en la composición de presente invención son polipéptidos existentes en la naturaleza, pues se desconocen las modificaciones estructurales que requirieron la intervención humana, como es el hecho de remover un residuo de cisteína de la posición 1 terminal.

Finalmente, llamo la atención respetuosamente sobre los terminos no lipidado y no piruvilado, que igualmente corresponden a características que no se encuentran en la naturaleza, pues los polipéptidos de origen natural, por naturaleza son de carácter lipídico (página 29). Realizar modificaciones en este ámbito implican que los polipéptidos resultantes son diferentes a los de origen natural, produciendo variates no lipidadas y no piruviladas, involucrando el ingenio humano para llevar a cabo la invención.

En conclusión, la invención reivindicada de ninguna manera puede considerarse como material existente en la naturaleza o una simple extracción de un polipéptido natural. Por el contrario, se requiere de intervención humana para producir las composiciones reclamadas y así llevar a cabo la invención.

3. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones sobre claridad y concisión de las reivindicaciones:

- las Reivindicaciones 1, 3, 4 y 10 no son claras ya que definen una composición de tipo biofarmacéutico a partir de los resultados que se pretenden alcanzar con la modificación estructural. Se deben indicar las modificaciones estructurales

- puntuales, especificando las posiciones de aminoácidos que han sido sustituidos sobre la respectiva secuencia de aminoácidos;
- la Reivindicación 2 no es clara ya que define una composición de tipo biofarmacéutico, en la cual se debe definir por el principio activo y su respectiva secuencia;
 - la Reivindicación 7 no es clara porque no define el sistema de expresión plasmídico, especificando la secuencia recombinante que contiene;
 - las Reivindicaciones 6 y 9 no son claras porque definen una composición en términos de secuencias de polinucleótidos que codifican el polipéptido que actúa como principio activo; por el contrario, las composiciones se deben definir en términos sus características esenciales, ingredientes y proporciones (cantidades, concentraciones, proporciones etc.). El Examinador sugiere que las reivindicaciones definan el microorganismo transformado por el plásmido que contiene la SEQ ID de nucleótidos;
 - las Reivindicaciones 11 y 30 no son claras ya que definen una composición en términos de elaboración de un polipéptido, pero no define las características esenciales;
 - las Reivindicaciones 1-3, 10, 31-36 no son claras ya que no definen el elemento inmunogénico "*un polipéptido de ORF2086*", a partir de sus características esenciales, es decir su estructura;
 - la Reivindicación 16 no es clara ya que describe una composición en términos de resultados a alcanzar, indicando que la composición produce una respuesta inmunológica bactericida en un mamífero. Se debe especificar el principio activo y los excipientes de una composición, y no se permite que esta sea definida por el efecto o actividad farmacológica/terapéutica o por su mecanismo de acción;
 - las Reivindicaciones 6, 8, 12, 24, 28 carecen de sustento, ya que no describen ni identifican el proceso para producir células transformadas, como su línea celular, el Examinador sugiere especificar la línea celular a ser transformadas especificando su origen y tipo de célula;
 - la Reivindicación 26 no encuentra sustento en el Capítulo Descriptivo y hace referencia a porcentajes de homología de la secuencia reclamada. El Examinador sugiere describir las variaciones estructurales de las secuencias citadas. Adicionalmente recuerda que no se aceptan definiciones identificando porcentajes de homología ya que esto no permite establecer la secuencia de aminoácidos exacta;
 - las Reivindicaciones 29 y 30 no son claras, en tanto no están definidas por sus secuencias de aminoácidos específicas y no contiene las características técnicas esenciales.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como está descrito en el punto 1 del presente memorial. En especial, me permito resaltar que las Reivindicaciones 3, 10-12, 18, 26-30 fueron eliminadas, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a estas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, con respecto a la objeción del Examinador sobre la definición de la invención en términos de resultados a alcanzar, por ejemplo en las nuevas Reivindicaciones 2, 7 y 9, que son las únicas que incluyen resultados a alcanzar relacionados con la respuesta inmune generada por la presente invención, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que indica que los parámetros y los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones, cuando las características técnicas de la invención hayan sido previamente definidas.¹ En el mismo sentido, la Superintendencia de Industria y Comercio, en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad señala respecto a los resultados a alcanzar que: *“El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”*.²

En el presente caso, las Reivindicaciones 2, 7 y 9 son Reivindicaciones dependientes de reivindicaciones que especifican las características estructurales esenciales de los polipéptidos incluidos en las composiciones de la invención. Así, dichas reivindicaciones incluyen *per se* las características esenciales de la invención, de tal forma que el objeto de protección de dichas reivindicaciones dependientes recaería no solamente en el resultado a alcanzar como tal, sino estaría limitado a lo contenido en la reivindicación de la que depende, es decir, de las características esenciales que delimitan el alcance de la invención. Al respecto, me permito señalar las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una reivindicación dependiente “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”³ y además “contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende”⁴ (mi subrayado, mi negrilla). Por tanto, la única función de las reivindicaciones dependientes, es indicar modalidades particulares de la invención (que ya están incluidas *per se* en la Reivindicación 1).

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Secciones 4.6.6 y 4.6.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.8. Página 41. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

⁴ Ibídem.

En el presente caso, insisto en que dichas reivindicaciones dependientes son completamente aceptables, dado que están acompañadas de las características esenciales de la invención, deben ser aceptadas.

iii) Respecto a la materia de las Reivindicaciones 4 y 5 (antiguas Reivindicaciones 6, 7 y 9), es importante señalar que el concepto inventivo de la presente invención también incluye los polipéptidos comprendidos en las composiciones desarrolladas, obtenidos por cualquier medio, es decir, a partir de cualquier sistema de expresión, vector que lo contenga o cualquier secuencia que los codifique.

De nuevo, no puede olvidarse que un inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo (Ejemplo 2), se conserve el principio de unidad de invención y no exista arte previo que afecte la patentabilidad de la invención, tal como sucede en este caso. El Ejemplo 2 muestra que la célula huésped utilizada es E. coli, proporcionando sustento suficiente para las reivindicaciones 4, 5 y 12, dado que describe la producción y la expresión polipéptidos ORF2086 no lipidada y no piruvilado utilizados en la invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado.

De otra parte, es importante resaltar que las nuevas Reivindicaciones 11, 12 especifican las secuencias particulares de nucleótidos y plásmidos que relacionados con los polipéptidos de la invención. De manera que la presente invención no pretende solicitar protección para cualquier ácido nucleico o vector, sino solo aquellos que contienen la molécula de unión de la presente invención.

iv) Finalmente, me permito resaltar que el concepto inventivo desarrollado cubre cualquier composición que comprenda los polipéptidos ORF2086 no lipidado y no piruvilado, tal como se definen en las Reivindicaciones 1, 3, que incluyen las secuencias de aminoácidos específicas de los mismos, y la Reivindicación 14 que especifica tipo de polipéptido incluido.

Así, un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, un Capítulo Reivindicatorio puede ser tan amplio como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y todas sus posibles modalidades, más no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Incluir elementos y

condiciones específicas **no esenciales** en las reivindicaciones, como lo sugiere el Examinador limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. En este sentido, la Guía de la SIC establece que “el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto”⁵ (énfasis fuera del texto),.

Teniendo en cuenta lo anterior, la patentabilidad de las composiciones reclamadas recae en la no obviedad implicada la inclusión del polipéptido ORF2086 no lipidado y no piruvilado que se encuentran en las reivindicaciones.

v) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador objeta a la claridad de del Capítulo Descriptivo, ya que se define un polipéptido aislado no piruvilado no lipidado denominado A05 que comprende la secuencia SEQ ID N°: 13 en la que la Cys N-terminal esta suprimida, y se afirma que adicionalmente comprende la secuencia SEQ ID N°: 55. También se define la composición inmunogénica a partir de una variante no piruvilada no lipidada B09, que tiene la secuencia de aminoácido como se muestra en la SEQ ID N°: 18, en la que Cys N-terminal esta suprimida, pero también se afirma que la composición inmunogénica incluye un B09 no piruvilado no lipidado que tiene la SEQ ID N°: 49.

De la misma forma se describe que la composición inmunogénica comprende una variante no piruvilada no lipidada B44 que tiene la secuencia de aminoácidos SEQ ID N°: 21, en la que Cys N-terminal esta suprimida, y se afirma en otra parte de la solicitud que la composición inmunogénica incluye B44 no piruvilado no lipidado que tiene la SEQ ID N°: 44.

Por lo tanto El Examinador pide realizar las aclaraciones necesarias, especificando las SEQ ID NO exactas, correspondientes a las variantes A05, B09 y B44 de la proteína ORF2086.

b- En este punto cabe resaltar que las diferencias entre las secuencias mencionadas se encuentran descritas en el Capítulo Descriptivo, en las páginas 36 y 37, correspondiente a la

⁵ Instructivo Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

variabilidad del 95% de identidad contemplado. Así, todas las SEQ ID relacionadas con A05, B09 y B44 se encuentran comprendidas dentro de dicho margen de 95%.

De cualquier manera, vale la pena aclarar que las secuencias específicamente reclamadas en las composiciones y péptidos de las reivindicaciones, se encuentran completamente definidas en términos estructurales, mediante las secuencias de aminoácidos correspondientes.

5. a- El Examinador considera que la presente solicitud carece de novedad a la luz de los documentos WO2007/060548 (D1), US 2009/0202593 (D2) y US 2006/0251670 (D3).

i) El Examinador argumenta que la Reivindicación 6, 17 y 23 carecen de novedad a la luz de D1, el cual describe modificaciones genéticas realizadas a la familia de proteínas NMB 1870 (también denominada ORF2086) presentes en *Neisseria meningitides*. Dichas modificaciones permiten incrementar su habilidad para generar anticuerpos que tienen reactividad cruzada entre los diferentes tipos de NMB 1870, proporcionando inmunidad contra la enfermedad meningocócica y/o infección, particularmente para el serogrupo B. Se sustituyen secuencias polipeptídicas de una familia en otra. Las secuencias de las proteínas NMB 1870 de diferentes familias se pueden unir entre sí (Pag.1, Párr. 6).

EL Examinador muestra una tabla comparativa entre D1 y la Reivindicación 6 (nueva Reivindicación 4), como se muestra a continuación:

Características esenciales	D1
Composición que comprende un polipéptido de ORF2086 aislado, no piruvilado, no lipidado	La proteína NMB 1870 fue originalmente divulgada como la proteína ORF2086 (Pág.1, Párr. 4). Secuencia completa de NMB 1870 (SEQ ID NO: 1). La invención podría usar fragmentos de esta secuencia. Los aminoácidos "corriente arriba" del extremo N – terminal (Cys – 20 en la SEQ ID NO: 1) podrían ser generalmente omitidos. Los fragmentos son denominados secuencias ΔG con una delección de los aminoácidos 1 – 26. Las SEQ ID NO: 22 – 24 son secuencias no lipidadas y con delección de Cys en el extremo N – terminal (Pág.8, Párr. 2). La invención proporciona polipéptidos quiméricos para uso en medicamentos tales como composiciones inmunogénicas o en vacunas (Pág.12, Párr. 3).
Polipéptido codificado por una secuencia nucleótida que esta operativamente unida a un sistema de expresión, que se puede expresar en una célula bacteriana.	Proporciona vectores de expresión que comprende secuencias nucleótidas que codifican polipéptidos de la invención y células hospederas transformadas con dichos vectores (Pág.14, Párr. 1 - 10). Los vectores de expresión han sido desarrollados para la transformación de células bacteriana de <i>Escherichia coli</i> (Pág.30, Párr. 4 y 5).

El Examinador argumenta que D1 muestra polipéptidos aislados y modificados de la proteína NMB 1870 (también denominada ORF2086) presente en *Neisseria meningitides*, con la cual se desarrollan composiciones inmunogénicas para ser usadas como medicamentos en el tratamiento y prevención de la enfermedad meningocócica en mamíferos (D1, pag.1, párr. 4).

Por otro lado, las Reivindicaciones 17 y 23, consisten en péptidos aislado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID N°: 49, SEQ ID N°: 50 y SEQ ID N°: 44 respectivamente, cuyas características esenciales también están descritas en D1 como se muestra a continuación:

Características esenciales	D1
Secuencia de nucleótidos aislada que comprende la SEQ ID NO: 49	Secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 90 que presenta un 100% de identidad, respecto a la SEQ ID NO: 49 reclamada en la solicitud (Pág.10, Párr. 7).

Características esenciales	D1
Secuencia de nucleótidos aislada que comprende la SEQ ID NO: 44	Secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 94 que presenta un 100% de identidad, respecto a la SEQ ID NO: 44 reclamada en la solicitud (Pág.10, Párr. 7).

ii) Por otro lado, la Reivindicación 20 no se considera novedosa a la luz de D2, el cual describe en el proteínas ORF2086 de la subfamilia A y B del genero Neisseria, las cuales pueden ser aisladas de cepas bacterianas de la especie *Neisseria meningitidis*/serogrupos A, B, C, W – 135, X, Y, Z y 29E) entre otras especies (D2, Pág.1, Párr. 2):

Características esenciales	D2
Secuencia de nucleótidos aislada que comprende la SEQ ID NO: 48	Secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 227 que presenta un 100% de identidad, respecto a la SEQ ID NO: 48 reclamada en la solicitud.

Adicionalmente el Examinador muestra la alineación entre la SEQ ID N°: 227 (Query) del documento D2 y la SEQ ID N°: 48 (Sbjct), página 8 del oficio No. 15695.

iii) Finalmente el Examinador considera que la Reivindicación 21 no es novedosa a la luz de D3, en donde las características esenciales de “*Un polipéptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO. 50*” ya están descritas en D3, en el cual se describe la identificación 42 secuencias del antígeno NMB 1870 (También denominada proteína ORF2086) presentes en *Neisseria meningitides*, las cuales son empleadas para el desarrollo de composiciones inmunogénicas que comprenden una combinación de diferentes variantes del antígeno NMB 1870 (Reivindicaciones 1 – 28):

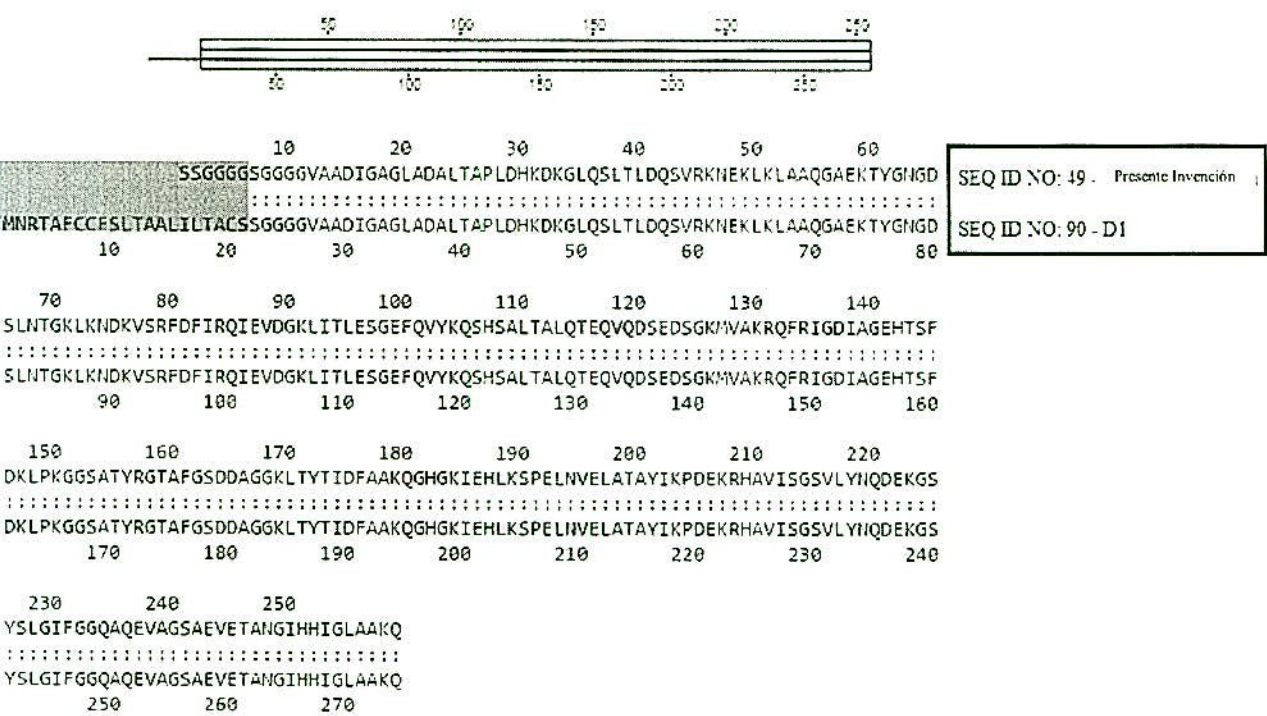
Características esenciales	D3
Polipéptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO. 50	Formas polimórficas de la proteína NMB1870 de las que se reporta la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 129 (Esta secuencia contiene a la SEQ ID NO: 50). Se presenta un 100% de similaridad.

Adicionalmente el Examinador muestra un alineamiento entre la SEQ ID N°: 129 (Query) del documento D3 y la SEQ ID N°: 50 (Sbjct), , página 8 del oficio No. 15695.

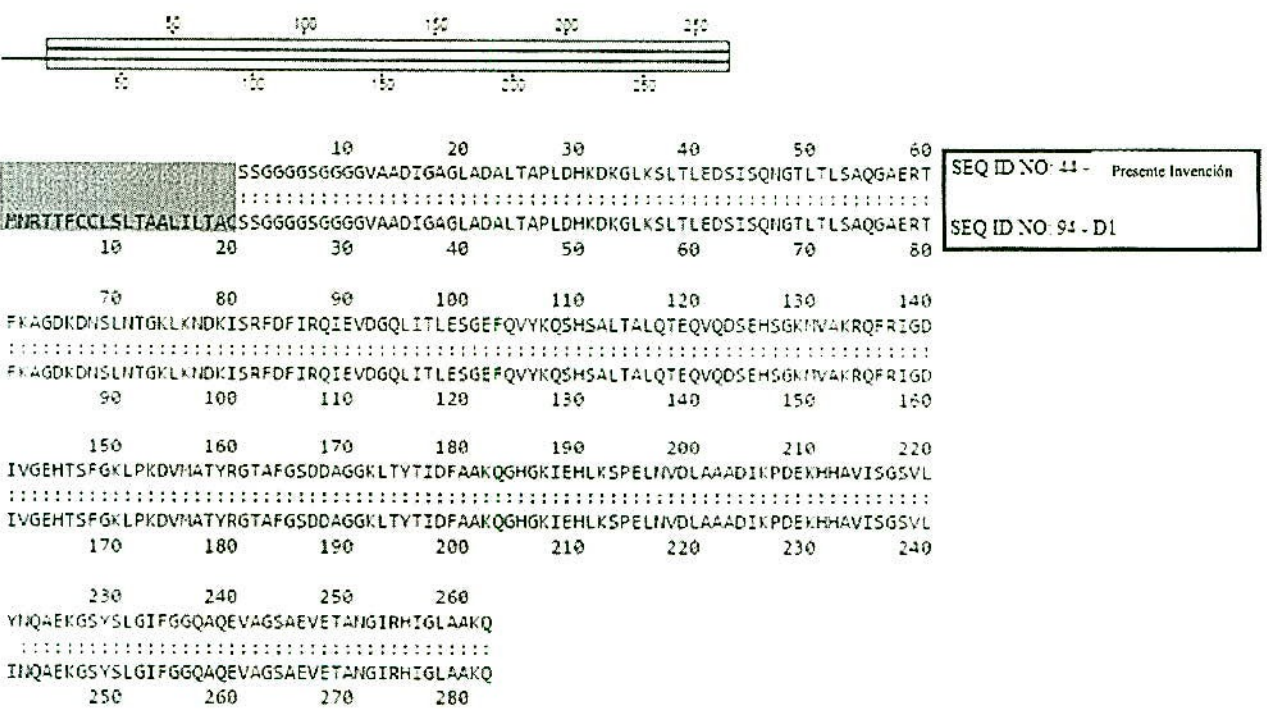
b- i) Respecto a la materia de la Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 6), las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado implican que las composiciones

allí reclamadas incluyen única y específicamente a las SEC ID N°:12-21, las cuales no son descritas en D1.

ii) Respecto a los polipéptidos aislados de las Reivindicaciones 10 y 13 (antiguas Reivindicaciones 17, 21 y 23) correspondientes a las secuencias de aminoácidos SEQ ID N°: 49, 50 y 44, nos permitimos presentar el FASTA6 realizado con cada una de las secuencias objetadas por el Examinador, obteniendo los siguientes resultados:

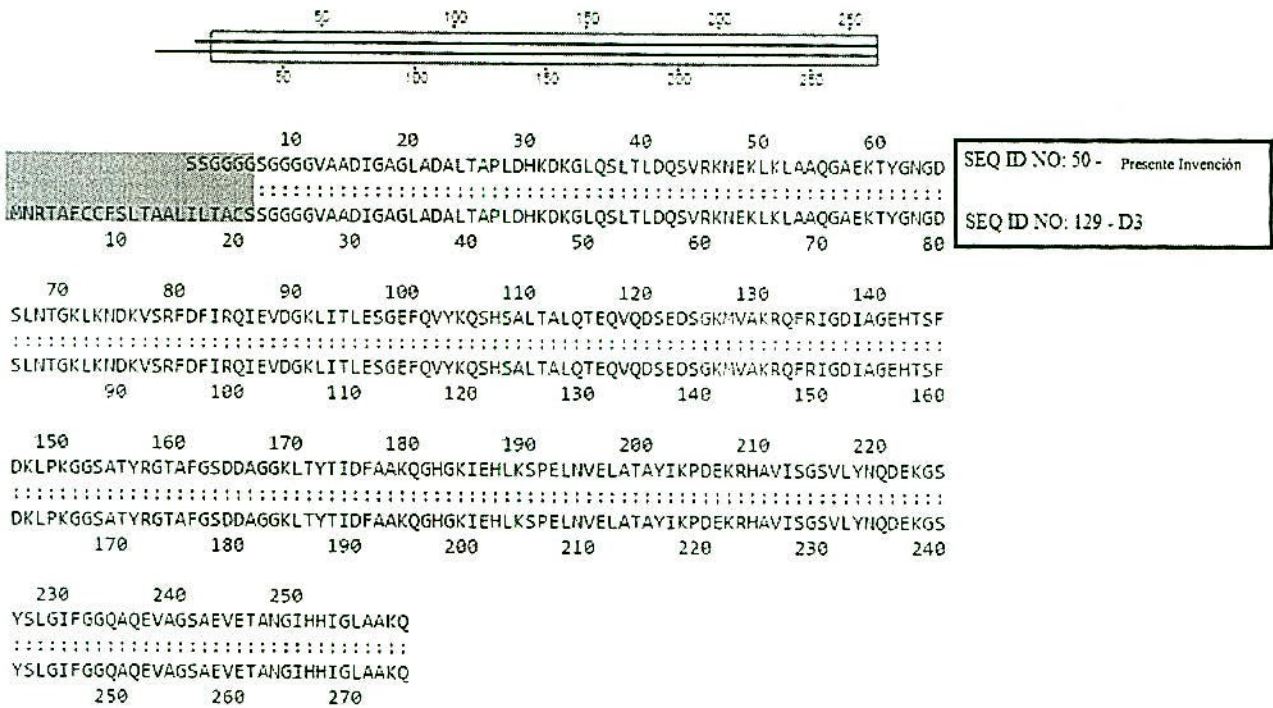


SEQ ID N°: 49 vs. SEQ ID N°: 90 (D1)



SEQ ID N°: 44 vs. SEQ ID N°: 94 (D1)

6 Performed using the sequence del Dr. William R. Pearson y la Universidad de Virginia, disponible en : http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/fasta_www.cgi?rm=compare



SEQ ID N°: 50 vs. SEQ ID N°: 129 (D3)

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Presente Invención	Arte previo	Identidad	Número de aminoácidos adicionales
SEQ ID NO: 49	SEQ ID NO: 90 (D1)	100% identidad	20
SEQ ID NO: 44	SEQ ID NO: 94 (D1)	99.6% identidad	20
SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 129 (D3)	100% identidad	21

Según lo anterior, aunque es cierto que las secuencias de la presente invención están comprendidas en el arte previo, éstas no se revelan explícitamente tal como se reclaman y especifican en las presente solicitud. A pesar de las secuencias comparten un 100% de identidad no son 100% iguales, en tanto como se puede ver en la última columna de la tabla anterior, los polipéptidos de la presente invención presentan entre 20 y 21 aminoácidos diferentes o ausentes como se puede ver en los cuadros azules de la comparación de las secuencias, por esta razón son diferentes.

iii) En relación con la secuencia de ADN SEQ ID N°: 48 de la presente invención, para la cual el Examinador argumenta que corresponde a la SEQ ID N°: 227 en D2, notamos respetuosamente que D2 no describe ninguna SEQ ID N°: 227. A lo sumo, D2 describe una secuencia de ADN correspondiente a la SEQ ID N°: 85. Por lo tanto, no entendemos la objeción del Examinador ni su conclusión respecto a la novedad. En conclusión D2 no da a conocer dicha secuencia de ADN y por lo tanto no afecta la novedad de la presente invención.

iv) Me permito recordarle respetuosamente al Examinador 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.⁷ De la misma manera, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁸ En el presente caso, las secuencias divulgadas en D1 no son idénticas a las secuencias específicas de los polipéptidos de la presente invención, por lo que la materia reclamada es novedosa.

6. a- El Examinador considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de los documentos WO2007/060548 (D1) y US 2009/0202593 (D2).

En cuanto a la Reivindicación 5, D1 y D2 describen las características esenciales, como se puede ver en la siguiente tabla

Características esenciales	D1	D2
Composición que comprende un polipéptido de ORF2086 aislado, no piruvilado, no lipidado	La proteína NMB 1870 fue originalmente divulgada como la proteína ORF2086 (Pág.1, Párr. 4). Secuencia completa de NMB 1870 (SEQ ID NO: 1). La invención podría usar fragmentos de esta secuencia. Los aminoácidos "corriente arriba" del extremo N – terminal (Cys – 20 en la SEQ ID NO: 1) podrían ser generalmente omitidos. Los fragmentos obtenidos a partir de la SEQ ID NO: 1 son denominados secuencias ΔG con una delección de los aminoácidos 1 – 26. Las SEQ ID NO: 22 – 24 son secuencias no lipidadas y con delección de Cys en el extremo N – terminal (Pág.8, Párr. 2).	Composiciones inmunogénicas que comprenden una proteína ORF2086 obtenida a partir de algunas especies del genero <i>Neisseria</i> . Específicamente se empleó la proteína ORF2086 no lipitada aislada de la bacteria <i>N. meningitidis</i> (Pág.3, Párr. 41).
Composición que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N° 44, SEC ID N° 49, SEC ID N° 50, SEC ID N° 55	Formas polimórficas de la proteína NMB1870 de las que se reportan las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 90 (Esta secuencia contiene a la SEQ ID NO: 49) y SEQ ID NO: 94 (Esta secuencia contiene a la SEQ ID NO: 44) (Pág.10, Párr. 7).	

El Examinador considera que D1 es el documento más cercano a la Reivindicación 5 puesto que como se dijo antes, describe una proteína NMB1870 y las modificaciones genéticas realizadas, las cuales se encuentran en la bacteria *Neisseria meningitides*. También en D1 se muestran las secuencias de aminoácidos obtenidas a partir de la secuencia completa de la proteína NMB1870 (SEQ ID N°: 1). En D1 también se describen las secuencias derivadas SEQ ID N°: 22-24, las cuales son secuencias no lipidadas y con delección de Cys en el extremo N-terminal.

⁷ Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 9.4. disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>
⁸ 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>)

Adicionalmente se evidencian diferentes formas polimórficas de la proteína NMB1870, especificando las secuencias de aminoácidos SEQ ID N°: 90 y SEQ ID N°: 94, las cuales corresponden en su totalidad a las secuencias SEQ ID N°: 49 y SEQ ID N°: 44 respectivamente de la presente invención.

Los agentes inmunogénicos, incluyendo las proteínas, polinucleótidos y equivalentes descritos en el arte previo, pueden ser administrados como una composición inmunogénica que contenga un solo componente activo o una composición que puede incluir otros componentes polipeptídicos inmunogénicos obtenidos a partir de *Neisseria meningitidis* o obtenidos a partir de otros patógenos microbianos o polisacáridos capsulares (D1, pág.13, párr. 138).

Por otro lado el Examinador también considera que D2, afecta el nivel inventivo en cuanto describe composiciones inmunogénicas que comprenden una proteína ORF2086 obtenida a partir de algunas especies del genero *Neisseria*. D2 se refiere específicamente a proteínas ORF2086 no lipidadas aisladas de cepas bacterianas nativas de *N. meningitidis* (serotipos A, B, C, D, w-135, X, Y, Z y 29E) (D2, pág.2, párr. 12). En D2 además se relacionan polinucleótidos aislados que comprenden secuencias de ácidos nucleicos que codifican a los polipéptidos aislados a partir de la proteína ORF2086, o que codifican fragmentos de unión al antígeno o anticuerpos. D2 relaciona composiciones inmunogénicas alternativas para el tratamiento, diagnóstico y prevención de infecciones meningocócicas. En D2 adicionalmente describe el uso de vectores plasmídicos en sistemas de expresión bacteriana en células de *E. coli* (D2, pág.8, párr. 98), los cuales pueden codificar los polipéptidos o porciones inmunogénicas aisladas a partir de la proteína ORF2086 (D2, pág.13, párr. 145).

Para el Examinador la diferencia entre la presente invención, D1 y D2 consiste en la utilización de polipéptidos con diferentes secuencias de aminoácidos no lipidados y que comprenden una delección de una Cys N-terminal en la posición 1, los cuales son utilizados en el desarrollo de composiciones inmunogénicas. El Examinador considera que el efecto que logra el incluir polipeptidos de la proteína ORF2086 no lipidados y que comprenden una delección de una Cys N-terminal en la posición 1, es la no piruvilación de la proteína ORF2086 que permite la fabricación de polipéptidos más consistentes.

El Examinador define el problema técnico que pretende resolver esta invención como: "proveer polipéptidos de la proteína ORF2086 no lipidados y no piruvilados que puedan ser empleados como componentes activos para el desarrollo de composiciones inmunogénicas alternativas, que permitan el tratamiento, diagnóstico y prevención de infecciones meningocócicas". Sin embargo, el desarrollo de composiciones inmunogénicas que comprenden una proteína ORF2086 no lipitada aislada de la bacteria *N. meningitidis*, ya se encuentra descrito en D2, que se refiere a un

procedimiento para el desarrollo y administración de composiciones útiles para el tratamiento, diagnóstico y prevención de infecciones meningocócicas, que comprenden polipéptidos aislados de la proteína ORF2086.

Adicionalmente D1 describe secuencias de aminoácidos obtenidas a partir de la de la proteína ORF2086, las cuales son no lipidadas y no piruviladas, debido a que una delección de Cys en el extremo N-terminal evita la piruvilación de los polipéptidos derivados de la proteína ORF2086.

Por lo anterior el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia, incluiría la información sobre el desarrollo de composiciones inmunogénicas que comprenden una proteína ORF2086 no lipidad aislada de la bacteria *N. meningitidis* del documento D2 y las secuencias de aminoácidos derivadas de la proteína ORF2086 no lipidadas y no piruviladas divulgadas en el documento D1, para llegar así a la Reivindicación 5 de la presente invención. Adicionalmente las Reivindicaciones 13-16, 18,19, 22, 24 y 25 no mencionan alguna característica que haga inventivo el procedimiento de la Reivindicación 5, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Por otro lado el Examinador considera que las Reivindicación 26-30, relacionadas con un procedimiento para la producción de un péptido, se encuentra sugerido en D2, afectando su nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que las Reivindicaciones 26 a 30 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Por lo tanto, considero superada cualquier objeción en relación con la materia allí reivindicada anteriormente.

ii) Ahora bien, en este punto vale la pena entender que la presente invención se refiere a la expresión de variantes P2086 no lipidadas y no piruviladas.

Se ha conocido, que las construcciones de plásmidos que codifican variantes de P2086 no lipidadas, están piruviladas en la Cys de N-terminal. Así, la piruvilación previene o reduce la probabilidad de errores de consistencia y uniformidad en la producción de los polipéptidos (Capítulo Descriptivo pág. 27, párr. 2). Por lo tanto, como se desarrolla en la presente invención, la delección del codón para Cys N-terminal de las variantes de P2086 no lipidadas, evitan la piruvilación de las variantes no lipidadas de P2086.

El Ejemplo 3 de esta solicitud muestra que la expresión de las variantes A22 y B22 disminuye en la ausencia de la Cys del N-terminal. De hecho el nivel de expresión de las variantes A22 (SEQ ID N°: 15) y B22 (SEQ ID N°: 19) se puede aumentar a través de la optimización de codones, como se

muestra el Ejemplo 4. Adicionalmente, la presente invención proporciona datos que soportan la eficiencia de B09 (SEQ ID NO: 18) en la inducción de la respuesta inmune (Ejemplo 6, Tabla 6). Ya que el N-terminal de A22 y B22 es idéntico a la de B09, A22 y B22 mostrarían la misma eficiencia en la introducción de la respuesta inmune como B09.

De la misma manera A12 (SEQ ID NO: 14), B03 (SEQ ID NO: 17) y B24 (SEQ ID NO: 20), de los cuales se ha eliminado la Cys en el N-terminal, tienen la misma cola N-terminal de B09 (SEQ ID NO: 18) y B02 (SEQ ID NO: 16) con la delección residuo de cisteína en el extremo N-terminal como B44 (SEQ ID NO: 44). Todos los resultados de eficacia de las variantes reclamadas se muestran con base de la eficiencia de al menos B09 y B44.

En este sentido, el problema que aborda D1 se relaciona con proporcionar mejores enfoques para mejorar la especificidad de protección proporcionada por NMB1870, y el uso de dichos enfoques para proporcionar inmunidad contra las enfermedades y/o infecciones meningocócicas, particularmente para el serogrupo B. Sin embargo, D1 no da a conocer secuencias específicas de la presente invención y no describe ninguna ventaja sobre la delección del Cys N-terminal en la piruvilación.

De otra parte, D2 divulga formas recombinantes de ORF2086 aisladas de una fuente natural a partir de la especie *Nisseria*, y composiciones inmunológicas del mismo. D2 no incluye información alguna sobre la delección de Cys N-terminal, ni sus efectos sobre la piruvilación de las secuencias de aminoácidos.

Así las cosas, nada en D1 y/o D2 llevaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar las composiciones de la presente solicitud, utilizando las secuencias de aminoácidos y de polinucleótidos reclamados en esta, y mucho menos a obtener los resultados sorprendentes tal como se describe en los Ejemplos.

iii) Además de las diferencias estructurales mencionadas anteriormente, llamo la atención del Examinador en cuanto a los datos proporcionado en el Ejemplo 10, los cuales demuestran que los polipéptidos de la invención, los cuales comprenden la eliminación de la Cys N-terminal de las secuencias de aminoácidos y por lo tanto no están piruvilados, lo cual hace que dichas variantes no piruviladas tampoco sean lipidadas, lo cual lo cual proporciona un efecto inmunológico sorprendente e inesperadamente produce anticuerpos bactericidas (Capítulo Descriptivo, pág. 28, párr. 3).

En este sentido, es importante tener en cuenta que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos

46
16

tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁹.

Es más, de manera respetuosa me permito señalar que en su análisis de patentabilidad el Examinador aparentemente simplemente combina las características estructurales mostradas en D1 y D2, sin tener en cuenta las diferencias entre el arte previo y la presente invención. El Examinador no sigue las indicaciones establecidas por la guía de la SIC, en cuanto a que *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

Para terminar, me permito señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues las composiciones y compuestos de la invención de hecho existen. Aplicando un estándar de “posibilidad de alcanzar”, haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna).

Por lo tanto D1 ni D2 guían inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener las secuencias específicas de la presente invención con los efectos específicos logrados. Dichos documentos solo representan una invitación a realizar investigaciones en este campo para lograr un mejor desarrollo, pero no dirige de forma alguna a obtener de forma inmediata e inequívoca el objeto reclamado. Además, la SIC establece claramente que *“si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”*¹⁰ (subrayado y negrilla fuera de texto). Evidentemente, la dicha persona medianamente versada en la materia, a

⁹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

¹⁰ Superintendencia de Industria y Comercio. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.5.4, p. 76.

la luz de D1 o D2 necesitaría investigación y experimentación adicional con el fin de producir las composiciones y secuencias reivindicadas. En conclusión, el arte previo citado no afecta al nivel inventivo de la materia aquí reivindicada.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su 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

ANEXO: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

18
17

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición que comprende un polipéptido de ORF2086 aislado, no piruvilado no lipidado, donde los polipéptido comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en la SEQ ID NO.: 12, SEQ ID NO.: 13, SEQ ID NO.: 14, SEQ ID NO.: 15, SEQ ID NO.: 16, SEQ ID NO.: 17, SEQ ID NO.: 18, SEQ ID NO.: 19, SEQ ID NO.: 20, y SEQ ID NO.: 21, donde la cisteína de la posición 1 es eliminada.
2. La composición de la Reivindicación 1, en la que la composición es inmunogénica.
3. Una composición que comprende un polipéptido de ORF2086 aislado, no piruvilado no lipidado, en la que el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N° 44, la SEC ID N° 49, la SEC ID N° 50 y la SEC ID N°: 55.
4. La composición de la Reivindicación 1, en la que el polipéptido está codificado por una secuencia nucleotídica que está operativamente unida a un sistema de expresión, en el que dicho sistema de expresión se puede expresar en una célula bacteriana.
5. La composición de la Reivindicación 4, en la que el sistema de expresión es un sistema de expresión plasmídico, donde la célula bacteriana es una célula de *E. coli*, o en donde la secuencia de nucleótidos está unida a una secuencia reguladora que controla la expresión de dicha secuencia nucleotídica.
6. Una composición que comprende un primer polipéptido aislado, no piruvilado no lipidado, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID N° 49 y un segundo polipéptido aislado, no piruvilado no lipidado, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID N° 44.
7. La composición de las Reivindicaciones 1-6, en la que la composición es inmunogénica.
8. La composición de la Reivindicación 7, que comprende además un polipéptido de ORF2086 de la subfamilia A de *N. meningitidis* del serogrupo B.
9. La composición de las Reivindicaciones 1-6, en la que la composición produce una respuesta inmunológica bactericida en un mamífero contra un polipéptido ORF2086 de la

19
19

subfamilia B de *N. meningitidis* del serogrupo B.

10. Un polipéptido aislado, no piruvilado no lipidado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID N° 49, la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID N° 50 o la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEC ID N° 46.

11. Una secuencia de nucleótidos aislada que comprende la SEC ID N° 46, comprende la SEC ID N° 47, comprende la SEC ID N° 48, o comprende la SEC ID N° 45.

12. Un plásmido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N° 46, la SEC ID N° 47, la SEC ID N° 48 y la SEC ID N° 45, en el que el plásmido se puede expresar en una célula bacteriana, preferiblemente donde la célula bacteriana es *E. coli*.

13. Un polipéptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en la SEC ID N° 44, y SEC ID N° 49, o una combinación de las mismas.

14. Una composición inmunogénica que comprende un polipéptido ORF2086 de la subfamilia B de *N. meningitidis* de serogrupo B, en el que el polipéptido es un B44 no lipidado no piruvilado.

15. La composición de la Reivindicación 14, que además comprende un segundo polipéptido ORF2086 de la subfamilia B de *N. meningitidis* de serogrupo B, en el que el segundo polipéptido es un B09 no lipidado y no piruvilado, donde dicha composición incluye no más de 3 polipéptidos de ORF2086 de la subfamilia B, o donde dicha composición incluye no más de 2 polipéptidos de ORF2086 de la subfamilia B.

16. La composición de la Reivindicación 14, en la que dicha composición incluye además uno o más polipéptidos de ORF2086 de la subfamilia A.

17. La composición de la Reivindicación 15, en la que dicha composición incluye un polipéptido A05 de la subfamilia A.
