



No. 13-111806-00007-0000

Fecha 2015-10-05 15:14:23 Dep. 2020 DIR NUEVAS CR
Tra 11 PATENTE IYI Eve 378 FASE NACIONAL I
Act 444 RESPUESTA REQUERIDA Folios 9Clarke,

COLOMBIA

Alex.

P-3737

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 13-111806
Solicitud de patente a nombre de **ACADEMIA SINICA**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución allegada el día 18 de agosto de 2015, de la sociedad **ACADEMIA SINICA** solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 5267 notificado por fijación en lista el 19 de mayo de 2015, mediante memorial radicado el día 18 de agosto de 2015 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 5267, me permito manifestar:

1. Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial de nuevo las reivindicaciones en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- La reivindicación principal se ha modificado con el fin de especificar claramente el método de la invención y diferenciarlo de los métodos revelados en el estado del arte;
- Igualmente, las expresiones imprecisas se han eliminado de las reivindicaciones;
- Adicionalmente, las anteriores reivindicaciones 6, 7, 9, 10, 14, y 25 a 34 no se han incluido en el nuevo pliego reivindicatorio.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las permiten definir de manera clara la invención así como las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad de la invención planteadas por el examinador en su concepto técnico.

N/9

Respecto al número de reivindicaciones, atentamente me permito manifestar que no se paga tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende un número menor de reivindicaciones para las cuales se había cancelado la tasa correspondiente en su debido momento.

2. Novedad y Nivel Inventivo

En cuanto a la objeción de novedad, el Examinador objeta las reivindicaciones 1 a 34, e indica que las mismas se encuentran anticipadas por los documentos D1 y D2. A este respecto el solicitante desea poner de presente los siguientes argumentos que demuestran que la presente invención es novedosa frente a dichos documentos:

Inicialmente, con respecto al documento D1, se pone de presente que las reivindicaciones modificadas se encuentran dirigidas a un método para la producción de virus monoglucosilado de influenza usando un huevo de pollo embrionado libre de patógenos específicos (SPI⁺) para crecer el virus de influenza que comprende un antígeno de hemaglutinina (HA), todo esto en la presencia de un inhibidor como Kif, y tratando el virus de influenza producido con un Endo H para por lo tanto producir un virus de influenza que tiene un HA antígeno monoglucosilado. Es importante resaltar que tal como se indica en la página 10 de la descripción de la solicitud "Se espera que las vacunas derivadas contra derivados de monoglucosilados de influenza HA incrementen la inmunogenicidad hacia los epítomos universales".

El señor examinador indica que el documento D1 revela un método para la producción de virus de influenza con todas las características de los compuestos descritos en la reivindicación 1. Es importante aclarar que las enseñanzas de D1 se dirigen hacia la evaluación de la actividad de inhibición de la kifunensina en la glicosilación en células MDCK (Véase resumen de D1). Adicionalmente, se llama la atención del señor examinador en cuanto a que dicho documento D1 no revela el uso de un huevo de pollo libre de patógenos específicos (SPI⁺) para el crecimiento del virus de influenza y mucho menos el uso de un inhibidor de la manosidasa como la kifunensina (Kif) en un huevo de pollo libre de patógenos específicos (SPI⁺) para inhibir la N-glicosilación, tal como se revela en las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud. En consecuencia, es claro que la presente invención es novedosa frente a D1.

De otro lado, tal como se puede ver en las reivindicaciones modificadas, el uso de un inhibidor de la mannosidasa es requerido en el proceso reclamado. Igualmente, dicho inhibidor se especifica a el inhibidor

kifunensina (Kif). El examinador asegura que D2 revela un método para la producción de virus de influenza monoglucosilado con las características esenciales de los compuestos descritos en la reivindicación 1. Sin embargo, dicho documento no hace revelación alguna en cuanto al uso de un inhibidor de la mannosidasa y mucho menos del uso de un inhibidor como el Kif en un sistema de huevo de pollo embrionado libre de patógenos específicos (SPI), como se revela en las nuevas reivindicaciones de la solicitud. En consecuencia, es claro que la presente invención no solo es novedosa frente a D1 sino también frente al documento D2.

Adicionalmente, es deseo del solicitante demostrar que la invención no solo es novedosa, sino que también cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo:

El documento D1 revela que la Kif tiene diferentes actividades de inhibición contra diferentes enzimas de glicosilación de diferentes organismos o en diferentes compartimientos subcelulares. Por ejemplo, el resumen de D1 que el compuesto Kif fue encontrado como un **inhibidor débil** de la α -Mannosidasa. Igualmente, reporta dicho documento D1 que la kifunensina es un **inhibidor débil** de la aryl- α -Mannosidasa pero es un **inhibidor muy potente** de mannosidasa I (IC₅₀ de 2.5×10^{-8} M), cuando [3H]manosa-marcada Man9GlcNAc se usó como sustrato. Sin embargo, D1 indica que kifunensina era **inactiva** hacia la mannosidasa de planta II. Igualmente, D1 menciona que estudios con hígados de ratas indicaron que la kifunensina inhibía la Golgi mannosidasa I, pero probablemente **no inhibía** el retículo endoplasmático de mannosidasa.

De esta manera, en vista de D1 una persona versada en la materia habría tenido en cuenta la imprevisibilidad de la capacidad de los inhibidores de mannosidasa, tal como la kifunensina, para la inhibición efectiva de una enzima específica relacionada en la glicosilación en un organismo específico o en un compartimiento subcelular. Es importante tener en cuenta que D1 revela que la kifunensina puede inhibir la mannosidasa I en células MDCK, las cuales son células de hígado canino. En contraste, la presente invención tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones, involucra la inhibición de la mannosidasa I en un huevo embrionado libre de patógenos específicos mediante el uso de Kif. De hecho, la enzima mannosidasa I en células caninas es estructuralmente diferente que la mannosidasa I en pollos. Por ejemplo, la mannosidasa I canina (MAN1A1; ID 476275) tiene 624 residuos de amino ácidos, mientras que la mannosidasa I en pollos (MAN1A1; ID 421726) tiene 452 residuos de amino ácidos.

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

4

En vista de las diferencias estructurales de la mannosidasa I canina y de la contraparte de pollos, una persona versada en la materia no estaría motivada o no sabría si el efecto de inhibición para la enzima canina también funcionaría para inhibir la actividad de la enzima de pollos. Ninguno de los documentos D1 o D2, proporciona ninguna indicación a este respecto. Por el contrario, D1 proporciona enseñanzas que muestran que de hecho el efecto no sería transferido de la misma manera en los dos tipos de enzimas caninas y de pollos.

Por las anteriores razones, D1 y D2 no habrían motivado a la persona versada en la materia para obtener de manera obvia la presente invención. De igual manera, dichos documentos tampoco proporcionan una expectativa razonable de éxito con respecto a la presente invención. Así las cosas, las modificaciones realizadas a la presente invención, no solo la hacen novedosa sino inventiva frente al estado del arte.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de la anteriorid no revelan la materia de la presente invención ni llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 5267 notificado por fijación en lista el 19 de mayo de 2015, solicito atentamente sea tenida en cuenta la información aquí presentada y se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio).

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

4

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

5

ANEXOS

Nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 18 reivindicaciones de acuerdo con las modificaciones mencionadas en el memorial de la referencia.

5

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir virus monoglucosilado de influenza, el método comprende:

5 a) hacer crecer un virus de la influenza que comprende un antígeno de hemaglutinina (HA) en un anfitrión adecuado con un inhibidor de mannosidasa, en donde la concentración del inhibidor de mannosidasa es suficiente para inhibir α -mannosidasa I en la ruta de N-glucosilación, en donde el anfitrión adecuado es un
10 huevo de pollo embrionado libre de patógenos específicos (SPF);

 b) recuperar el virus de antígeno de influenza HA
15 producido en a);

 c) poner en contacto el virus de la influenza recuperado en b) con endoglucosidasa (Endo H) para producir el virus de la influenza que tiene un antígeno
20 HA monoglucosilado, en donde la concentración de Endo H es suficiente para eliminar glucanos del tipo ricos en manosa; y

 d) aislar el virus de la influenza que tiene el
25 antígeno del virus monoglucosilado de la influenza HA.

2

7

2. El método de la reivindicación 1, en donde el antígeno HA se deriva de un virus de la influenza H5N1 patogénico.

5 3. El método de la reivindicación 2, en donde el virus de la influenza H5N1 patogénico es NIBRG-14.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de mannosidasa es kifunensina (Kif).

10

5. El método de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de mannosidasa es desoximannojirimicina (DMJ).

15 6. El método de la reivindicación 1, en donde la inhibición de α -mannosidasa I resulta en glucoproteínas con $\text{Man}_9(\text{GlcNAc})_2$.

7. El método de la reivindicación 4, en donde la kifunensina se agrega a la cavidad alantoica del huevo de pollo embrionado libre de patógenos específicos (SPF).

20 8. El método de la reivindicación 7, en donde la kifunensina se agrega a una concentración de 0.005 a 0.5 mg/ml.

25

X

9. El método de la reivindicación 1, en donde el paso b) se realiza incubando durante un tiempo suficiente para hacer crecer el virus de influenza; y aislando el fluido alantoico del huevo de pollo embrionado que comprende el virus de influenza.
10. El método de las reivindicación 9, en donde en el paso c), la concentración de Endo H está entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 100 µg/mL de Endo H.
11. El método de la reivindicación 9, en donde el paso d) se realiza mediante un método que comprende ultracentrifugación de gradiente de densidad.
12. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente purificar el virus de la influenza que tiene el antígeno de influenza HA monoglucosilado mediante un método que comprende ultrafiltración.
13. El método de la reivindicación 12, en donde la ultrafiltración comprende el uso de un filtro de 0.2 µm.
14. El método de la reivindicación 1, comprende adicionalmente analizar el virus de la influenza que tiene el antígeno de influenza HA monoglucosilado mediante microscopia electrónica.

Q

15. El método de la reivindicación 1, comprende
adicionalmente cuantificar el virus de la influenza que
tiene el antígeno de influenza HA monoglucosilado
5 mediante un método que comprende tratamiento con PNGasa.
16. El método de la reivindicación 1, comprende
adicionalmente cuantificar el virus de la influenza que
tiene el antígeno de influenza HA monoglucosilado
10 mediante un método que comprende electrocroatografía
SDS-PAGE
17. El método de la reivindicación 1, comprende
adicionalmente analizar la composición de el virus de la
15 influenza que tiene el antígeno de influenza HA
monoglucosilado mediante un método que comprende
espectrometría de masa.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
20 el virus de antígeno de influenza HA se selecciona del
grupo que consiste de virus monoglucosilado de la
influenza H1, H3, y H5.

9