



No. 14-198149- -00003-0000

Fecha: 2015-07-13 16:29:09

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 16

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. MourAlexander Agudel
Carlos A. Par
Juan F. Acos
Andrés Rincó
Mónica Gueva
Andrés Alvarad
Maria C. Calderé
Mauricio Ávi
Gina Cácer
Isabella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mour
Miguel F. Porr
Catalina Amay
Laura M. Escob
Lorena Andra
Sergio Arbole
Catalina Jimén
Daniela Gonzál
Maritza Sier
Gina A. Ari
Guillermo Pan
Erika Jhisset SuárezMedell
Maria C. Múne
Eddie Manot
Adrián Santamar
Camilo A. BernBarranqui
Gina de Echeer
Jose J. Dangor

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 14-198.149

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMPOSICIONES DE
Neisseria meningitidis Y MÉTODOS DE LAS MISMAS"

Solicitante: PFIZER INC

Nuestra Ref.: P2014/000109

RESPUESTA AL OFICIO No. 3764, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 016**DE FECHA 21 DE ABRIL DE 2015****(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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 3 y 9 a 51;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a una combinación de las antiguas Reivindicaciones 1, 4 y 5, y en donde se estableció que la cisteína de la posición 1 está suprimida, de acuerdo con la antigua Reivindicación 40;
- se agregaron las nuevas Reivindicaciones 3 y 7 que encuentran soporte en las páginas 24 y 38 del Capítulo Descriptivo, respectivamente;

- las nueva Reivindicaciones 2, 4, 5 y 6 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 6, 2, 7 y 8, 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 limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 38 a 45 reclaman materia no patentable que corresponde a métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto dichas reivindicaciones fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial.

3. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- el Capítulo Reivindicatorio contiene 8 reivindicaciones independientes, por lo que se dificulta definir el objeto que se busca proteger;
- las Reivindicaciones 1 y 46 contienen el término “*al menos*” que es impreciso. Adicionalmente, dichas reivindicaciones contienen lenguaje alusivo a homología que no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 3 contiene la expresión “*al menos 5 aminoácido contiguos*” que es imprecisa y no permite a la persona medianamente versada en la materia poder diferenciar la materia allí reclamada del estado de la técnica. Además, el polipéptido allí reclamado no está definido por sus características estructurales, tales como su SEQ ID NO;
- las Reivindicaciones 4, 5, 15, 16, 25 a 36, 38, 39, 42, 45, 46 y 48-50 se refieren a un polipéptido “*no lipidado*” o “*no piruvilado*” que corresponden a resultados a alcanzar, los cuales no definen dicha molécula mediante sus características estructurales;
- las Reivindicaciones 9 a 16, 19 a 22, 25 a 36, 38, 39, 41, 42, 44 y 45 hacen referencia al Capítulo Descriptivo o a los dibujos al señalar los elementos “*A12, A05, B09, B44, A22, B01, B03, B15, B16, B22, B24, A62*” u “*ORF2086*”. Dicha redacción es inaceptable, puesto que la materia de las reivindicaciones

debe estar definida mediante sus características estructurales, tales como su SEQ ID NO;

- las Reivindicaciones 8 a 16 y 19 a 36 contienen el término “*al menos*” que es impreciso. Además, los polipéptidos allí reclamados no están definidos por sus características estructurales, tales como su SEQ ID NO;
- las Reivindicaciones 19 a 45 carecen de sustento en el Capítulo Descriptivo en tanto los conjugados de sacárido capsular que se encuentran en las composiciones divulgadas no están incluidos dentro de los ejemplos de composición divulgados y/o evaluados.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En este sentido, me permito aclarar que la presente solicitud de patente actualmente reclama un polipéptido aislado no lipidado y no piruvilado que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 71, donde la cisteína N-terminal en la posición 1 está suprimida, comparada con la SEQ ID NO: 70. Adicionalmente, se eliminaron las Reivindicaciones 9 a 37 y 46 a 51, eliminando expresiones y términos objetados por la Examinadora, tales como “*al menos*”, “*al menos 5 aminoácido contiguos*”, “*A12, A05, B09, B44, A22, B01, B03, B15, B16, B22, B24, A62*” y “*ORF2086*”, por lo que considero superadas todas las objeciones relacionadas con éstas.

ii) Ahora bien, respecto a las expresiones “*no lipidado*” y “*no piruvilado*” que se encuentran en el preámbulo de la nueva Reivindicación 1, y las cuales fueron objetadas por la Examinadora por considerarlas resultados a alcanzar, me permito aclarar que la particularidad del anticuerpo de ser no piruvilado y no lipidado no corresponde a un resultado a alcanzar, pues hace parte de la definición estructural de la molécula que se está reclamando, en tanto establece en el preámbulo que la molécula del polipéptido, que está caracterizada estructuralmente, no está lipitada ni está piruvilada. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), establece para la evaluación de resultados a alcanzar lo siguiente:

*“El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. **Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañado las características técnicas que definen la invención**”¹ (énfasis fuera de texto).*

¹ Superintendencia de Industria y Comercio (2014). Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Sección 2.6.5.8, p. 79.

Así las cosas, las expresiones “no lipidado” y “no piruvilado” de la Reivindicación 1 ni siquiera se pueden considerar un resultado a alcanzar porque sí se refieren a características estructurales del polipéptido, y además se encuentran en el preámbulo.

En el mismo sentido, y si la Examinadora considerara que la nueva Reivindicación 3 (que reclama un polipéptido de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual no exhibe un cambio de masas de +70 Da comparada con el polipéptido correspondiente no lipidado cuando se mide por medio de espectrometría de masas) reclama resultados a alcanzar no aceptables, me permito señalar que los resultados reclamados en la nueva Reivindicación 3 deben ser aceptados a la luz de la Guía de la SIC, pues son alcanzados por los anticuerpos reclamados en la Reivindicación 1, en vista que la Reivindicación 3 depende de la Reivindicación 1.

Es decir, teniendo en cuenta que la Reivindicación 1 reclama un anticuerpo aislado no lipidado y no piruvilado que se encuentra completamente caracterizado a través de sus elementos técnicos estructurales esenciales (secuencia específica), y que de acuerdo con la misma Guía de la SIC *“todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente”*² (énfasis fuera de texto), por lo que *“una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de una reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger”*³ (énfasis fuera de texto), entonces los resultados a alcanzar de la Reivindicación 3 son alcanzados únicamente por los anticuerpos estructuralmente definidos de la Reivindicación 1, pues depende de dicha reivindicación.

Teniendo en cuenta que los resultados a alcanzar de la Reivindicación 3 están acompañados de las características técnicas que definen la invención (mediante la relación de dependencia con la Reivindicación 1), dicha Reivindicación 3 también cumpliría a cabalidad con lo estipulado en la Guía de la SIC.

En vista de lo anterior y a la luz de las limitaciones que se incluyeron en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, considero que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada y corresponde a la totalidad del concepto inventivo desarrollado por los inventores, por lo que considero superadas las objeciones de la Examinadora respecto a la falta de concisión y claridad de la materia reclamada.

² Ibidem, Sección 2.6.4.2, p. 71.

³ Ibidem, Sección 2.6.4.2, p. 72.

4. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de unidad de invención ya que comprende más de una invención. En el concepto de la Examinadora, el Capítulo Reivindicatorio radicado originalmente comprende 41 grupos de invenciones diferentes no relacionadas que resumo a continuación:

- Grupo 1: Reivindicaciones 1 a 7, 17, 18 y 46-51: SEQ ID NO: 72 que codifica para un polipéptido aislado o no aislado, no lipidado y no piruvilado que comprende por lo menos 95% de identidad con la SEQ ID NO: 71;
- Grupos 2 a 8: Reivindicaciones 8 a 14, respectivamente;
- Grupos 9 a 12: Reivindicación 19, una composición inmunogénica que comprende el polipéptido ORF2086 y por lo menos un conjugado seleccionado de a), b), c) y d), respectivamente;
- Grupos 13 a 19: Reivindicación 20, una composición inmunogénica que comprende el polipéptido ORF2086 y por lo menos dos conjugados seleccionado de a), b), c) y d) (todas las combinaciones de los conjugados);
- Grupos 20 a 21: Reivindicación 21, una composición inmunogénica que comprende el polipéptido ORF2086 y por lo menos tres conjugados seleccionado de a), b), c) y d) (todas las combinaciones de los conjugados);
- Grupos 25 a 35: Reivindicaciones 22 y 25 a 36, respectivamente;
- Grupos 36 y 38 a 42: Reivindicación 37, una composición inmunogénica de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde el polipéptido comprende la SEQ ID NO: 49, 44, 66, 71, 55 y 68, respectivamente;
- Grupo 37: Reivindicación 37, una composición inmunogénica de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde el polipéptido comprende las SEQ ID NO: 80, 81 y 75; y
- Grupo 43: Reivindicación 37, una composición inmunogénica de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde el polipéptido comprende las SEQ ID NO: 76 y 77.

La Examinadora además argumenta que una vez se corre una alineación de secuencias sobre los polipéptidos de la Tabla 1, los porcentajes de identidad muestran que todos los polipéptidos no presentan un núcleo común de donde se puedan derivar todos los polipéptidos reclamados. Consecuentemente, las secuencias que sí comparten un núcleo común se pueden organizar de la siguiente manera:

- Núcleo común 1: SEQ ID NOs: 17, 18, 19, 20, 21 y 81;
- Núcleo común 2: SEQ ID NOs: 16 y 21;

- Núcleo común 3: SEQ ID NOs: 16 y 44;
- Núcleo común 4: SEQ ID NOs: 49 y 50;
- Núcleo común 5: SEQ ID NOs: 17 y 49;
- Núcleo común 6: SEQ ID NOs: 18 y 50; y
- Núcleo común 7: SEQ ID NOs: 76 y 12.

La Examinadora se basa en los valores en negrilla y subrayados de los porcentajes de identidad de las secuencias de acuerdo con la siguiente tabla:

SEQ ID NO	13	75	89	81	23	21	13	44	49	50	18	17	71	76	77	12	14	66	50	15	55	13
19	100.00																					
75	<u>100.00</u>	100.00																				
80	<u>95.67</u>	95.67	100.00																			
81	<u>95.67</u>	<u>95.67</u>	100.00	100.00																		
20	<u>95.67</u>	95.67	100.00	100.00	100.00																	
21	95.67	88.96	58.19	88.49	87.84	100.00																
16	85.02	89.37	88.56	88.39	88.24	<u>99.62</u>	100.00															
44	86.63	88.96	58.19	88.49	87.84	100.00	<u>99.62</u>	100.00														
49	94.49	94.45	93.70	93.45	93.70	88.56	88.98	89.28	100.00													
50	93.73	94.06	93.31	93.55	92.94	89.19	89.58	89.19	<u>99.61</u>	100.00												
18	<u>81.51</u>	94.45	93.70	93.45	93.73	88.24	88.82	88.24	100.00	<u>99.22</u>	100.00											
17	<u>92.94</u>	<u>92.91</u>	91.73	91.67	91.78	88.83	89.02	<u>88.83</u>	<u>95.67</u>	94.90	<u>95.63</u>	100.00										
71	53.96	83.45	84.25	84.12	84.25	77.95	78.25	77.95	87.80	87.40	87.80	82.86	100.00									
76	52.45	82.70	84.29	81.40	84.03	88.80	88.60	88.90	88.08	84.31	84.82	84.82	79.98	100.00								
77	62.45	82.70	84.29	84.40	84.03	88.87	88.87	88.87	88.08	84.57	84.82	84.82	79.98	100.00	100.00							
12	52.60	82.85	84.43	84.36	84.17	89.11	89.11	89.11	84.82	84.85	84.57	84.57	75.85	<u>95.99</u>	<u>95.89</u>	100.00						
14	85.80	87.05	87.86	88.00	87.59	61.02	61.02	61.02	68.25	67.32	67.98	66.17	80.90	37.40	87.42	85.83	100.00					
66	95.80	87.00	87.86	88.00	87.59	61.63	61.63	61.63	68.25	68.09	67.98	66.17	80.90	87.05	87.40	85.10	99.21	100.00				
68	87.75	71.03	71.83	72.30	71.54	65.22	65.22	65.22	72.62	71.54	72.13	72.12	84.92	91.30	91.30	86.23	94.85	94.87	100.00			
15	70.75	71.03	71.83	72.30	71.54	64.96	64.96	64.96	72.62	71.55	72.33	73.12	84.92	90.94	90.94	88.58	94.85	<u>99.09</u>	<u>99.09</u>	100.00		
55	72.6	72.9	64.8	61.2	64.5	87.3	87.3	87.3	76.9	82.2	76.6	72.8	72.9	71.4	71.4	75.4	84.3	80.2	84.5	84.5	100.00	
13	74.6	72.9	64.8	61.2	64.5	87.0	87.0	87.0	76.9	82.0	76.6	72.6	72.9	75.1	71.4	75.1	84.3	80.0	84.5	84.5	100.00	100.00

Adicionalmente, la Examinadora señala que los grupos inventivos 1 a 8 son los únicos que encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo.

b- Considero superada las objeciones de unidad de invención, en tanto la materia actualmente reivindicada se limitó única y exclusivamente a un polipéptido aislado no lipidado y no piruvilado que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 71, donde la cisteína N-terminal en la posición 1 está suprimida, comparada con la SEQ ID NO: 70, y modalidades preferidas de éste en forma de composiciones inmunogénicas. En este sentido y considerando las drásticas limitaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero que éste cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 25 de la Decisión 486.

5. a- La Examinadora anota que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz del artículo “Sequence Diversity of the Factor H Binding Protein Vaccine Candidate in Epidemiologically Relevant Strains of Serogroup B *Neisseria meningitidis*”⁴ (D1) y la patente WO2007/060548 (D2).

⁴ Ellen Murphy et al., “Sequence Diversity of the Factor H Binding Protein Vaccine Candidate in Epidemiologically Relevant Strains of Serogroup B *Neisseria Meningitidis*,” *The Journal of Infectious Diseases* 200, no. 3 (Agosto de 2009): 379–89, doi:10.1086/600141.

Posteriormente la Examinadora realiza una comparación de identidad de las secuencias de D1 frente a las de la presente invención que resumo a continuación:

D1	SEQ ID No de la presente invención	Identidad
FJ184113.1 ⁵	71	99.9 %
	70	99.9 %
FJ184115.1 ⁶	14	100 %
GI: 40353469 ⁷	18	100 %
FJ184157.1 ⁸	21	100 %
GI:40353399 ⁹	15	100 %
GI:40353471 ¹⁰	17	100 %
FJ184191.1 ¹¹	59	100 %
FJ184114.1 ¹²	60	100 %
GI:40353431 ¹³	19	100 %
FJ184081.1 ¹⁴	20	100 %
FJ184157.1 ¹⁵	44	100 %
GI:40353469 ¹⁶	49	100 %
GI:40353389 ¹⁷	55	100 %
FJ184107.1 ¹⁸	66	98.84 %
GI:40353399 ¹⁹	68	100 %

¹⁷ Disponible electrónicamente en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/40353481?report=fasta>

GI:40353431 ²⁰	75	100 %
FJ184181.1 ²¹	76	100 %
GI:40353389 ²²	77	100 %
GI:40353455 ²³	80	100 %
	81	100 %

En vista de la anterior comparación, la Examinadora señala que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 es que la presente invención se refiere a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 71. El efecto que logra incluir un péptido de la SEQ ID NO: 71 es la eliminación de la cisteína N-terminal para evitar modificaciones post-traduccionales de tipo lipidación o piruvilación en dicho polipéptido. Por consiguiente, la Examinadora plantea el problema técnico de la presente como: *“cómo modificar la proteína ORF 2086 divulgada en D1 para obtener un polipéptido no lipidado y no piruvilado”*.

No obstante, la proteína ORFF2086 así como las modificaciones en su secuencia de aminoácidos “corriente arriba” tales como omisiones y supresión de los mismos, así como las secuencias modificadas de las SEQ ID NO: 22 a 24 no lipidadas y con supresión de la cisteína en el extremo N-terminal ya habían sido sugeridas por D2, ya que este documento divulga modificaciones genéticas realizadas en la familia de proteínas NMB1870 presentes en *Neisseria meningitidis* que permiten incrementar su habilidad para generar anticuerpos que tienen reactividad cruzada entre los diferentes tipos de NMB1870, proporcionando así inmunidad contra la enfermedad meningocócica y/o infección.

Adicionalmente, D2 divulga mutaciones corriente arriba en el extremo N-terminal como supresiones de residuos de cisteína en las proteínas NMB1870 así como sustituciones de secuencias de polipéptidos de una familia en otra y uniones de las proteínas NMB1870 de diferentes familias entre sí. Por lo tanto, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia tomaría las enseñanzas de D2 sobre modificaciones en los polipéptidos de D1, llegando a la Reivindicación 1.

ii) Adicionalmente, la Examinadora señala que D2 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 19 en tanto éste divulga mutaciones corriente arriba en el extremo N-terminal como supresiones de residuos de cisteína en las proteínas NMB1870 así como sustituciones de secuencias de polipéptidos de una familia en otra y uniones de las proteínas

¹⁹ Disponible electrónicamente en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/40353399?report=fasta>

²⁰ Disponible electrónicamente en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/40353431?report=fasta>

²¹ Disponible electrónicamente en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/209419966?report=fasta>

²² Disponible electrónicamente en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/40353389?report=fasta>

²³ Disponible electrónicamente en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/40353455?report=fasta>

NMB1870 de diferentes familias entre sí. La Examinadora señala que la diferencia entre la Reivindicación 19 y D2 es que la presente invención se refiere a un péptido ORF2086 no lipidado y no piruvilado. Sin embargo, no se encuentra ningún efecto técnico asociado al uso de composiciones que comprenden conjugados de sacáridos capsulares y péptidos ORF2086 no lipidados y no piruvilados. En este sentido, la Examinadora considera que el problema técnico que pretende resolver la invención de la Reivindicación 19 es *“cómo modificar la composición inmunogénica divulgada en D2 para obtener una composición alternativa”*.

A pesar de lo anterior, la Examinadora argumenta que la proteína OF2086 en composiciones inmunogénica y posibles modificaciones en dicha proteína en los aminoácidos corriente arriba del extremo N-terminal donde éstos podrían ser omitidos junto con sus secuencias no lipidadas y con supresión de la cisteína en el N-terminal ya había sido divulgada en D2. Por consiguiente, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia incluiría polipéptidos ORF2086 modificados a la composición divulgada en D1 para llegar al objeto de la Reivindicación 19.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre la nueva Reivindicación 1 en la que se reclama específicamente un polipéptido aislado no lipidado y no piruvilado que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 71, donde la cisteína N-terminal en la posición 1 está suprimida, comparada con la SEQ ID NO: 70.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular la eliminación de la Reivindicación 19, considero superadas todas las objeciones relacionadas con ésta.

ii) Ahora bien, teniendo en cuenta la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial y el arte previo citado por la Examinadora, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de la presente invención de acuerdo con el método problema-solución estipulado en la Guía de la SIC²⁴, en donde se señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución””* (énfasis fuera de texto).

²⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

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

D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano a la presente invención en tanto, tal y como lo menciona la Examinadora en su examen de fondo, corresponde a un análisis filogenético extensivo de la diversidad de genes fHBP y de las secuencias proteicas predichas para 1837 cepas de aislados clínicos obtenidos en el período del 2000 al 2006. Además, dichas secuencias fueron sometidas a análisis multilocus (MLST), en donde se evidenció que cada cepa poseía un gen fHBP en el que todas las secuencias caían dentro de una de dos familias (A o B) con un porcentaje de identidad entre el 60-75% y al menos un 83% de identidad dentro de cada subfamilia. Dentro de las secuencias fHBP de la subfamilia B se encontraron en un 70% de los aislados, mientras que las secuencias de la subfamilia A fueron encontradas en un 30%. Adicionalmente D1 divulga múltiples variantes de fHBP que fueron detectadas en cada uno de los complejos clonales comunes MLST

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

De acuerdo con los lineamientos establecidos por la Guía de la SIC, me permito presentar el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la presente invención y las enseñanzas del documento del arte previo citado:

Características esenciales	D1
Un polipéptido aislado	Una encuesta para examinar la distribución y diversidad de fHBP en una colección epidemiológicamente relevante y sistemática de aislados clínicos MnB (Página 380, segunda columna, primer párrafo)
No lipidado	No menciona
No piruvilado	No menciona
Que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 71, en donde la cisteína del N-terminal en la posición está suprimida, comparada con la SEQ ID NO: 70	No menciona

Con base en la tabla anterior, se puede concluir que ninguna de las características estructurales del polipéptido reclamado en la Reivindicación 1 se encuentran siquiera sugeridas en D1, porque, como se evidencia en la sección anterior del análisis problema-solución el objetivo del estudio divulgado en D1 es investigar sobre la diversidad y distribución de fHBP, no el desarrollo de polipéptidos aislados no lipidados, no piruvilados y cuya cisteína N-terminal ha

sido suprimida. A pesar de que D1 efectivamente sí menciona la variante con una secuencia con número de acceso FJ184113.1, como bien acierta la Examinadora en su comparación de identidad, corresponde a la secuencia más cercana a la SEQ ID NO: 71 de la presente invención, D1 no menciona en ninguna sección del artículo sobre las propiedades biológicas de esta variante ni los beneficios de escogerla como punto de partida para realizar modificaciones.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Teniendo en cuenta las diferencias entre la presente invención y el arte previo expuestas en el punto anterior, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre la página 23 del Capítulo Descriptivo en donde se explica que:

“la presente invención también identifica dificultades previamente no identificadas que expresan las variantes P2086 no lipidadas y proporciona métodos para superar estas dificultades y composiciones novedosas de las mismas. Si bien los constructos de plásmidos que codifican variantes P2086 no lipidadas proporcionaban una expresión fuerte de las variantes no lipidadas, estas variantes estaban piruviladas en la Cys N-terminal. La piruvilación previene o reduce la probabilidad de consistencia o uniformidad de elaboración de los polipéptidos. Los inventores además hallaron que la supresión de la Cys N-terminal de las secuencias de variantes P2086 no lipidadas evitaba la piruvilación de las variantes P2086 no lipidadas (...). Además, los inventores descubrieron que las variantes no piruviladas y no lipidadas eran sorprendentemente inmunogénicas y obtenían inesperadamente anticuerpos bactericidas” (subrayado fuera de texto)

Estas conclusiones se basan en los resultados biológicos presentados en las Tablas 20 y 34 que muestran cómo la variante A62 (correspondiente a la SEQ ID NO: 71) presenta mejoras sorprendentemente altas en el comportamiento cuando se combinan vacunas frente a vacunas por sí solas.

Combinación	Aumento de veces para Vacuna Combinación de vs Monovalente		
	A05	A12	A62
A05 (SEQ ID NO: 55) + A12(SEQ ID NO: 66)	2,2	1,6	
A05 (SEQ ID NO: 55) + A62 (SEQ ID NO: 71)	1,3		<u>4,8</u>
A12 (SEQ ID NO: 66)+ A62 (SEQ ID NO: 71)		1,7	<u>8,9</u>

Tal y como se desprende de la Tabla 20, la combinación de A62 con las variantes A05 y A12 provee un efecto mejorado sobre las otras vacunas combinadas entre ellas.

De otra parte, la Tabla 34 muestra lo siguiente:

Porcentaje de Conejos Blancos de Nueva Zelanda Vacunados con fHBP No lipidados Recombinantes que responden con un aumento ≥ 4 Veces en las titulaciones de SBA Después de la Dosis Tres

			% de Respondedores en PD3 con un aumento ≥ 4 Veces en titulaciones de SBA				
Inmunógeno ^a	Lipidado	Dosis por antígeno (mcg/0,5 ml)	A05	A12	A22	B16	B24
A62 + B44	No	10	nd	50	100	100	50
A05 + A62 + B44	No	10	nd	40	80	80	60
A05 + A62 + B09 + B44	No	10	nd	60	100	100	100
A05 + A62 + B09 + B44	No	5	nd	40	40	100	70
A05 + A12 + B09 + B44	No	5	60	40	60	60	60
A12 + A62 + B09 + B44	No	5	100	70	100	100	70
A05 + A12 + A62 + B09 + B44	No	5	100	100	100	100	60
A05 + B01	Si	10	nd	80	90	100	90

^a 10 animales por grupo de tratamiento; todos los tratamientos formulados con adyuvante AIPO4 (250mcg/dosis)

La página 113 del Capítulo Descriptivo explica lo siguiente respecto a la Tabla 34:

“En aquellos grupos de conejos inmunizados con 10mcg de cada variante rP2086 de prueba, las muestras de suero de animales tratados con la combinación de A05 + A62 + B09 + B44 tuvieron la tasa de respuesta bactericida más alta. La respuesta de SBA fue reducida en cierto modo en los animales tratados únicamente con 5mcg cada uno de la misma mezcla de cuatro variantes fHBP no lipidadas. Otros grupos cuatrivalentes de los antígenos fHBP dosificados con 5mcg le fue tan bien como la combinación de A05 + A62 + B09 + B44 no lipidado. De las combinaciones cuatrivalentes probadas, las muestras de suero del grupo de tratamiento que incluyó 5mcg cada uno de variantes fHBP no lipidadas A12 + A62 + B09 + B44 tuvieron las mejores tasas de respuesta de SBA para las cepas de ensayo seleccionadas. La tasa de respuesta para la combinación no lipitada pentavalente de A05 + A12 + A62 + B09 + B44 es en cierto modo mejor que la respuesta a cualquiera de las combinaciones cuatrivalentes probadas.”

En este sentido, y como se desprende de los resultados anteriormente mostrados, es evidente que la presencia de la variante A62, correspondiente a la SEQ ID NO: 71 reclamada en la

Reivindicación 1, proporciona un efecto sorprendente e inesperado que se obtiene mediante la materialización del objeto de la presente solicitud.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Con base en todo lo anteriormente mencionado respecto al arte previo, el problema técnico de la presente invención, tal como se propone en el Capítulo Descriptivo de esta solicitud, radica en la necesidad de proporcionar polipéptidos aislados no lipidado y no pirovilados, estructuralmente definidos, y composiciones inmunogénicas que los comprenden, las cuales están mejoradas contra serogrupos meningocócicos A, B, C, Y, y W135 y/o X.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Salta a la vista que el arte previo citado por la Examinadora no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle inequívocamente la presente invención, puesto que D2 aborda el problema de proveer mejores acercamientos para superar la especificidad familiar de protección de NMB1870 y el uso de dichos acercamientos para proveer inmunidad en contra de infecciones y/o infecciones meningococales, particularmente del serogrupo B.

Adicionalmente, tal y como se evidencia de la lectura de D2, dicho documento no especifica las secuencias específicas de la presente invención ni mucho menos las ventajas de la eliminación de la cisteína sobre el N-terminal sobre la pirovilación.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos²⁵. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte**

²⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

previo²⁶. Por tales razones, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

Vale la pena señalar en este punto que en el momento de la realización del examen de fondo, la Examinadora no se rigió por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que este debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia el polipéptido aislado no piruvilado y no lipidado, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen en ninguno de los dos documentos.

De aceptar el estándar de nivel inventivo de la Examinadora, donde supuestamente el desarrollo del polipéptido aislado no piruvilado y no lipidado aquí reclamado es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna²⁷. Evidentemente, la Examinadora simplemente buscó algunas palabras clave en D2 relacionados con la modificación y supresión de aminoácidos en polipéptidos de la presente invención de la Reivindicación 1, sin explicar de manera coherente, motivada y detallada los argumentos en contra del nivel inventivo.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, ni la estabilidad del polipéptido aislado no piruvilado y no lipidado de la invención no habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información

²⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

²⁷ 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.

aportada por D1 y D2. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el polipéptido aislado no piruvilado y no lipidado aquí reclamado, ni mucho menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados de estabilidad mencionados anteriormente.

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.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un polipéptido aislado no lipidado y no piruvilado que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 71, donde la cisteína N-terminal en la posición 1 está suprimida, comparada con la SEQ ID NO: 70.
2. El polipéptido de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el polipéptido es inmunogénico.
3. El polipéptido de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho polipéptido no exhibe un cambio de masas de +70 Da comparada con el polipéptido correspondiente no lipidado cuando se mide por medio de espectrometría de masas.
4. El polipéptido aislado de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos en la posición 1-184 de la SEQ ID NO: 71.
5. El polipéptido aislado de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la secuencia de aminoácidos consiste en la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 71.
6. Una composición inmunogénica que comprende el polipéptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 a 4, y 5.
7. La composición inmunogénica de acuerdo con la Reivindicación 6, que además comprende un polipéptido no lipidado y no piruvilado que contiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 49, en donde la cisteína N-terminal en la posición 1 está suprimida, comparada con la SEQ ID NO: 18.
