

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS
Calle 72 # 10 – 07 Of. 603
Phone: 2113097 Fax: 2554538
Bogotá, D.C., Colombia
www.cuestalawyers.com
Respuesta Requerimiento Art. 45
EXP: 13-112934



Señor

José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Dirección de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Superintendencia de Industria y Comercio

Radicado: 13112934 Folios: 9
Dependencia: Patentes Fecha: 2016-10-24 16:30
Tipo aplicación: Respuesta a requerimiento

Asunto	:	No. de Radicación	13-112934
Trámite	:	Patente de Invención	011
Evento	:	Registro	379
Actuación	:	Respuesta a	519
		Requerimiento	
		Artículo 45.	

Oficio	:	6685
Folios	:	9
Anexos	:	1

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y de La Universidad Católica de Córdoba para la creación denominada “Vacunas que Comprenden Proteínas Variables de Superficie (VSP) de Protozoo”, por medio de este documento doy respuesta en tiempo oportuno al Oficio No. 6685, notificado por fijación en lista de fecha 14 de Junio de 2016, de conformidad con lo establecido en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, en los siguientes términos.

MODIFICACIONES REALIZADAS AL CAPITULO REIVINDICATORIO

De acuerdo con las sugerencias y observaciones del Sr. Examinador en el Oficio No. 6685, se ha modificado el capítulo reivindicatorio así:

- Para superar las objeciones formuladas en cuanto a claridad de la Reivindicación 1 se refiere, ésta ha sido limitada a una vacuna contra la infección producida por parásitos protozoos Giardia, que comprende como mínimo dos VSP de Giardia modificada mediante el silenciamiento del gen RdRP o el gen Dicer o ambos. El soporte para estas modificaciones se encuentra, en la página 3 líneas 16-24, y en

la página 37 últimas 3 líneas a la página 38 línea 2 de la solicitud internacional tal como fue publicada. De esta forma se definen los límites estructurales de la invención.

- Las antiguas Reivindicaciones 2 y 3, fueron suprimidas aportando a la concisión del capítulo.
- La antigua Reivindicación 5, actualmente Reivindicación 3, fue modificada de la misma manera de la Reivindicación 1, es decir, especificando que las proteínas de superficie variables son VSP de Giardia han sido modificadas mediante el silenciamiento del gen RdRP o el gen Dicer o ambos.
- La antigua Reivindicación 6, actualmente Reivindicación 4, fue modificada mediante la limitación del protozooario Giardia modificado. Por otra parte, se aclara que en la Reivindicación 6 se ha incluido previamente a la etapa (a): *"se proporciona un parásito protozooario Giardia modificado en la que el gen RDRP o el gen Dicer o ambos han sido silenciados mediante el uso de ARN antisentido"*. El soporte para estas modificaciones se puede encontrar en la página 27, líneas 10-12, en la página 54 segundo párrafo de la solicitud internacional tal como se publicó.
- Con relación al término vacuna oral, es importante observar que contrario a la opinión del Sr. Examinador, ésta sí corresponde a una característica técnica, si bien es una característica funcional, ya que una persona versada en la materia técnica podría determinar fácilmente las características estructurales de una vacuna oral, a diferencia de otros tipos de administración. Es importante observar que la Reivindicación 2 restringe la materia de la Reivindicación 1 y por lo tanto si incluye características limitantes. Por estas razones mi mandante se reserva su derecho a mantener esta reivindicación.
- Con respecto a la objeción a la Reivindicación 5, se aclara que las secuencias de aminoácidos de los VSPs utilizados para la producción de la vacuna reivindicada no se incluyen explícitamente en la descripción, ya que su identificación no corresponde al espíritu de la invención, como si lo es el silenciamiento de los genes RDRP o Dicer en Giardia para obtener proteínas variables de superficie de Giardia con un dominio transmembrana hidrofóbico y una cola citosólica corta que comprende sólo 5 aminoácidos (CRGKA). La selección de este grupo de moléculas puede ser llevada a cabo por cualquier técnico medio en la materia que desee obtener VSPs que comparten la cola citosólica CRGKA, obteniendo un grupo bien



definido de todos los VSPs posibles de Giardia, que son obtenibles por medio del método de acuerdo con la presente invención, y que son adecuados, como se demuestra en la especificación (véase por ejemplo la página 37 últimos 3 líneas a page 41). Por lo tanto, la limitación del alcance de las reivindicaciones a una identificación en términos de las secuencias de VSPs representa una limitación indebida e injustificada del alcance de la invención.

- Por último el Sr. Examinador menciona que la descripción no proporciona información que demuestre el desarrollo de vacunas que comprendan dichas proteínas. Sin embargo, esto es incorrecto, ya que a lo largo de la descripción e incluso el título de la invención se enfocan en la vacuna que comprende al menos dos proteínas variables de superficie, para lo cual se ha ejemplificado la forma de obtener dichas proteínas, lo que es la característica esencial de la invención, contrario a la obtención normal de vacunas, las cuales mediante técnicas conocidas ampliamente pueden ser producidas en un laboratorio. Los pasos para obtener vacunas a partir de proteínas son hechos conocidos desde hace más de 100 años y por lo tanto no son parte de las reivindicaciones como lo sugiere el Sr Examinador; todo lo contrario, si lo es el hecho de que las proteínas empleadas comprenden el silenciamiento de los genes RDRP o Dicer en Giardia para obtener proteínas variables de superficie de Giardia con un dominio transmembrana hidrofóbico y una cola citosólica corta que comprende sólo 5 aminoácidos (CRGKA).

Así entonces, me permito diferir de la opinión del Despacho de la SIC ya que las reivindicaciones cumplen con pleno sustento, suficiencia, concisión y claridad para que un técnico medio versado en la materia pueda llevar a cabo la invención.

Respuesta a las objeciones a la descripción

Como anteriormente se ha discutido, el alcance de las reivindicaciones ha sido limitado a una vacuna contra la infección producida por el parásito protozoario Giardia, en el que dicha vacuna comprende más de un VSP de Giardia que está modificado por tener el gen RdRP o el gen Dicer o ambos silenciados; en vista de esta limitación, el alcance de las reivindicaciones modificadas es totalmente compatible con la descripción.

Teniendo en cuenta la objeción en relación con el término "Repertorio completo de proteínas variables de superficie de protozoos", se aclara que dicha expresión en las reivindicaciones ha sido eliminada, por lo que su definición no cuenta ahora con faltas o inconsistencias en la descripción.



Con relación al certificado de depósito y de acuerdo con nuestra previa argumentación, por favor note que las características esenciales del protozoario, no corresponden a una única especie o cepa, y que las ventajas de la invención no son provistas por una selección de una cepa o un microorganismo sorprendente que no se encuentre en otros ambientes. Por lo contrario, Giardia es un protozoario cosmopolita que puede encontrarse en múltiples ambientes y las ventajas asociadas al procedimiento para obtener la vacuna de la invención no varía dependiendo del origen o de una cepa particular. En este caso, la vacuna provista es inventiva porque puede ser aplicada a una especie de Giardia o a varias sin perder su efectividad, al ser fácilmente reconocible por una persona medianamente versada en la materia que el silenciamiento de los genes RdRP o el gen Dicer o ambos y el aislamiento de VSPs con un dominio transmembrana hidrofóbico y una cola citosólica corta que comprende sólo 5 aminoácidos (CRGKA), son las características esenciales que permiten obtener un grupo específico y bien definido de proteínas, las cuales son útiles para el desarrollo de la vacuna.

Adicionalmente a lo anterior, el carácter novedoso e inventivo de la presente invención consiste en que el silenciamiento de uno de los genes mencionados o ambos promueve la expresión de todo el repertorio de VSPs, mientras que el no silenciamiento de estos genes promueve un único VSPs el cual no es el objeto de la solicitud. Así, el requisito del certificado de depósito, no permite identificar la magnitud de la invención, como si lo hace la definición presente en las reivindicaciones, la cual es perfectamente reproducible por un técnico medio versado en la materia.

- **Comentarios a favor de la novedad de la presente invención**

Nuestros siguientes argumentos y observaciones hacen referencia a las reivindicaciones modificadas de acuerdo con las limitaciones provistas en cuanto a Giardia modificada donde el gen RDRP o el gen Dicer o ambos han sido silenciados.

El documento D1 (Stäger) describe el desarrollo de una vacuna contra el modelo anti-Giardia expresando un segmento del gen de la Giardia antígeno variante de la proteína de superficie H7 (VSPH7) en Salmonella typhimurium LT2M1C cepa viva atenuada. (Página 966, columna de la izquierda) VSPH7 fue producido en Salmonella typhimurium cepa LT2M1C como una proteína recombinante como una fusión a una porción N-terminal de Escherichia coli β -galactosidasa. (Página 966, columna derecha) la administración peroral de la vacuna estimula la producción de anticuerpos contra antígeno de Salmonella, así como contra VSPH7. (Ver resumen)

Es importante observar que D1 no menciona el gen RdRP o el gen Dicer en absoluto, y es por lo tanto completamente silencioso acerca de la posibilidad de reducir la expresión de la enzima RdRP o la expresión de la enzima Dicer o ambas en Giardia, para obtener la expresión simultánea de más de una VSP en un solo trofozoito de Giardia.

Por su parte, D2 (Nash) es una revisión en detalle de los VSPs de Giardia, así como el mecanismo de la variación antigénica.

Como se observa, D1 y/o D2 no mencionan los genes RDRP y Dicer en absoluto.

La novedad de las reivindicaciones ha sido ya reconocida por el examinador.

- **Comentarios a favor del nivel inventivo de la presente invención**

El documento D1 se asemeja a la invención divulgada por las reivindicaciones al describir una vacuna recombinante que comprende una VSP de Giardia, a saber: D1 da a conocer una vacuna que comprende la proteína VSPH7 expresada en Salmonella typhimurium LT2M1C cepa viva atenuada.

Sin embargo, a la vista de las reivindicaciones modificadas, este documento no permitiría derivar una vacuna que comprende más de uno (es decir al menos dos) VSP de un Giardia que está modificado por tener los genes RDRP o Dicer o ambos silenciados.

Dado que ninguno de los documentos citados mencionan un Giardia que está modificado por tener el gen RdRP o el gen Dicer o ambos silenciados, y ninguno de los documentos citados sugiere una vacuna que comprende más de uno (es decir, al menos dos diferentes) VSPs, es evidente que un experto en la técnica no encontraría en los documentos citados cualquier indicio o sugerencia para llegar a la materia objeto de la presente invención, es decir, para llegar a la materia objeto de las reivindicaciones modificadas.

Además, el hecho de que los VSPs derivan de una Giardia en el que el gen RdRP modificado o el gen Dicer silenciados permiten producir una vacuna que comprende más de una proteína VSP de Giardia, la obtención de una vacuna a partir de este procedimiento se presenta en una forma más rápida y más fácil en comparación con los métodos conocidos.

Por ejemplo, la vacuna de D1 es producida por expresión de un segmento del gen del antígeno de VSP H7 de Giardia (VSPH7) en una cepa viva atenuada Salmonella



typhimurium LT2M1C; en otras palabras, D1 da a conocer una vacuna en la que un solo VSP es expresado como una proteína recombinante en una bacteria bio-portadora (es decir, Salmonella), la cual debe ser específicamente atenuada viva, a fin de evitar su actividad patógena.

Por otra parte, una vacuna de acuerdo con la reivindicación 1 modificada, se puede obtener mediante el uso de mucho menos biomaterial (es decir, mucho menos protozoos Giardia) en comparación con los métodos conocidos.

De hecho, un gran número de VSPs diferentes (es decir, todo el repertorio de VSP) se puede obtener y aislar del protozoario Giardia modificado en una sola purificación, ya que el silenciamiento del gen RdRP o el gen Dicer o ambos, permite la expresión de un gran número de VSP en un solo protozoario Giardia. Por el contrario, la Giardia silvestre expresa en su superficie sólo un VSP (véase, por ejemplo D2, página 585, columna derecha "Caracterización de la variación antigénica").

Por lo tanto, como se mencionó anteriormente, es inmediatamente evidente que los documentos citados, aun en combinación, no describen ni sugieren en absoluto el objeto de las reivindicaciones modificadas.

A la vista de las modificaciones introducidas, y en vista de lo anterior, la materia reclamada es inventiva sobre la técnica anterior citada.

NOTIFICACIONES

Mi mandante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de la División de Signos Distintivos, y en mi oficina situada en la Calle 72 No. 10 – 07 oficina 603 de Bogotá D.C. El solicitante y su apoderado las recibirán en la dirección indicada por este último en la solicitud inicial.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar nuevamente la solicitud con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

De Usted,

Señor Superintendente,

CUESTA & ASOCIADOS, ABOGADOS

Calle 72 # 10 – 07 Of. 603

Phone: 2113097 Fax : 2554538

Bogotá, D.C., Colombia

www.cuestalawyers.com

Respuesta Requerimiento Art. 45

EXP: 13-112934



Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.



CUESTA & ASOCIADOS LTDA
ABOGADOS / ATTORNEYS AT LAW

Proyectado por: GAG



Nuevo capítulo reivindicatorio 13-112934

1. Una vacuna, **CARACTERIZADA POR** comprender como mínimo dos proteínas variables de superficie (VSPs) de *Giardia*, excipientes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, en donde dicha *Giardia* es modificada mediante el silenciamiento de uno de los genes RdRP, Dicer o ambos y donde una dosis de dicha vacuna comprende entre 50 y 500 µg de proteínas variables de superficie de *Giardia*, y porque dichas proteínas variables de superficie tienen un tamaño que varía entre un rango de 30kDa y 200Kda, y poseen una región variable amino-terminal rica en cisteína y una región conservada carboxilo-terminal que incluye un dominio transmembrana hidrofóbico y una cola citosólica corta que comprende sólo 5 aminoácidos (CRGKA).
2. Vacuna de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** es una vacuna oral.
3. Al menos dos proteínas variables de superficie diferentes de *Giardia* para la preparación de una vacuna como en la reivindicación 1 **CARACTERIZADAS PORQUE** dicha *Giardia* es modificada mediante el silenciamiento de uno de los genes RdRP, Dicer o ambos.
4. Procedimiento para obtener las proteínas variables de superficie (VSP) de una vacuna como en la reivindicación



1, donde el proceso está **CARACTERIZADO PORQUE** comprende los siguientes pasos:

- a. Proveer un parásito protozoario modificado de Giardia en donde el gen RdRP o el gen Dicer o ambos genes han sido silenciados con ARN antisentido
- b. unir un anticuerpo que reconoce la secuencia de aminoácidos CRKGA de las VSP a un soporte sólido;
- c. contactar el soporte sólido con el protozoo; y
- d. separar las proteínas variables de superficie (VSP);

Nuevo capítulo reivindicatorio 13-112934

1. Una vvacuna, **CARACTERIZADA POR** comprender como mínimo dos más de una proteínas variables de superficie (VSPs) de un protozoo, Giardia, y excipientes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables, y por que en donde dicha Giardia es modificada mediante el silenciamiento de uno de los genes RdRP, Dicer o ambos y donde una dosis de dicha vacuna comprende entre 50 y 500 µg de proteínas variables de superficie de protozoos Giardia, y porque dichas proteínas variables de superficie tienen un tamaño que varía entre un rango de 30kDa y 200Kda, y poseen una región variable amino-terminal rica en cisteína y una región conservada carboxilo-terminal que incluye un dominio transmembrana hidrofóbico y una cola citosólica corta que comprende sólo 5 aminoácidos (CRGKA).
2. ~~Vacuna de la reivindicación 1, **CARACTERIZADA POR** comprender el repertorio completo de proteínas variables de superficie de protozoos.~~
3. ~~Vacuna de la reivindicación 2, **CARACTERIZADA PORQUE** los protozoos se seleccionan del grupo que comprende *Giardia*, *Plasmodium*, *Babesia* and *Trypanosoma*.~~
- 4.2. Vacuna de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** es una vacuna oral.
- 5.3. Al menos dos proteínas variables de superficie diferentes de un protozoo Giardia para la preparación de una vacuna como a en la reivindicación 1 **CARACTERIZADAS PORQUE** dicha o protozoo Giardia es modificada mediante el silenciamiento de uno de los genes RdRP, Dicer o ambos ~~tiene un mecanismo de variación antigénica.~~
- 6.4. Procedimiento para obtener las proteínas variables de superficie (VSP) de una vacuna como a en la reivindicación 1 ~~que comprende el repertorio completo de dichas proteínas, donde el proceso está~~ **CARACTERIZADO PORQUE** comprende los siguientes pasos:
 - a. Proveer un parásito protozoario modificado de Giardia en donde el gen RdRP o el gen Dicer o ambos genes han sido silenciados con ARN antisentido
 - a.b. unir un anticuerpo que reconoce la secuencia de aminoácidos CRKGA de las VSP a un soporte sólido;
 - b.c. contactar el soporte sólido con ~~un~~ el protozoo; y
 - c.d. separar el repertorio completo de las proteínas variables de superficie (VSP);

siendo dicho protozoo un protozoo modificado que comprende el silenciamiento de genes seleccionados del grupo que consiste en RdRP, Dicer y ambos.