

DOCTOR
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2017/0009060
SOLICITUD PATENTE: PROTEASAS DE CISTEÍNA
SOLICITANTES: HANSA MEDICAL AB.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL OFICIO NO. 13117 NOTIFICADO EL
20 DE SEPTIEMBRE DE 2017.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de la sociedad **HANSA MEDICAL AB.**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 13117, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
 - Un resumen de los cambios efectuados a las reivindicaciones.
- ii. Adjunto a este memorial se presenta:
 - Nuevo capítulo reivindicatorio. Con control de cambios y en limpio.
 - Listado de secuencias.
 - Documento de Cesión firmado por los inventores.

0. Documento de Cesión

Aunque el examinador no requirió el documento de cesión firmado por los inventores, adjunto a esta respuesta se encuentra el documento de cesión debidamente firmado por los inventores.

1. Título.

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha modificado el título a:

Polipéptido híbrido de la enzima de degradación inmunoglobulina G del *S. Pyogenes* y enzima de degradación de inmunoglobulina G del *Streptococcus equi ssp. zooepidemicus*.

2. Dibujos y Secuencias:

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador anexa a esta respuesta el listado de secuencias en formato digital de acuerdo con el estándar ST25.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 D 486)

Reivindicación 10:

El examinador objeta la reivindicación ya que esta hace referencia al uso del polipéptido en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

El solicitante siguiendo las recomendaciones ha decidido eliminar la reivindicación 10 del nuevo pliego de reivindicaciones.

Reivindicaciones 13 y 14:

El examinador objeta las reivindicaciones 13 y 14 porque ambas reivindicaciones hacen referencia a el uso del polipéptido.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con respecto a la objeción realizada por el examinador. Las reivindicaciones 13 y 14 (nuevas reivindicaciones 7 y 8) hacen referencia al procedimiento de división de la IgG y no se relacionan con un uso o un segundo uso de la misma. Estas reivindicaciones claramente especifican que el procedimiento se lleva a cabo en una muestra; indicando además que dicho procedimiento se lleva a cabo tanto *in vitro* como *ex vivo*.

4. Excepción de patentabilidad (Art 20 literal (d))

Reivindicaciones 11 y 12.

El examinador objeta estas reivindicaciones ya que estas hacen referencia método para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, el cual comprende administrar el polipéptido al sujeto.

El solicitante siguiendo las recomendaciones ha decidido eliminar las reivindicaciones 11 y 12 del nuevo pliego de reivindicaciones.

5. Reivindicaciones (Art 30 D486)

Falta de claridad en las reivindicaciones:

Reivindicación 1:

- El examinador objeta la reivindicación 1 ya que considera que no es clara, concisa y carece de soporte porque reclama un polipéptido que comprende una variante de la secuencia de SEQ ID NO: 4 o 5, donde la variante es "por lo menos 50% idéntica a la SEQ ID NO: 4 o 5", lo cual abarca una cantidad de posibilidades que no se encuentran dentro del alcance de la solicitud y cuyo desarrollo no se evidencia en la descripción.

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha modificado la reivindicación y ahora la variante tiene como mínimo una identidad del 80% con las SEQ ID NO: 4 y 5. El soporte para esta modificación se puede encontrar, por ejemplo, en la página 14 líneas 5 a 7 del capítulo descriptivo como se presentó originalmente el 4 de septiembre de 2017. El solicitante quisiera

aclarar que las secuencias que presenten un 80% de identidad con las SEQ ID NO: 4 y 5 y que además tengan las características de la reivindicación 1 resultaran en un polipéptido funcional como lo describe la presente invención.

- El examinador objeta la reivindicación 1, porque no se evidencia el desarrollo de una secuencia que comprenda sustituciones en las posiciones 92, 272, 294 y 296 (literal (c) de la reivindicación).

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción realizada por el examinador. En la reivindicación 1 la parte (c) define posiciones en la SEQ ID NO: 3 que continúan presentes en las secuencias variantes de las SEQ ID NO 4 o 5. Las posiciones en la SEQ ID NO 3 definida en la parte (c) de la reivindicación 1 corresponde a las posiciones 58, 238, 260 en la SEQ ID NO 4 y las posiciones 58, 236, 258 y 260 en la SEQ ID NO: 5, respectivamente.

Es ampliamente conocido que los aminoácidos en estas posiciones en particular son requeridos para que se presente la actividad de cisteína proteasa de la IgG, en la página 4 líneas 4 a 16 del capítulo descriptivo que se presentó el 04 de septiembre de 2017 se muestra el soporte de este argumento. De este modo los aminoácidos residuo específicos en las posiciones específicas que se describen en la parte (c) de la reivindicación 1, son parte importante de la actividad funcional y deben estar presentes. El ejemplo 1 claramente define polipéptidos variantes acordes a la presente invención, los cuales tienen estas sustituciones esenciales. Los ejemplos 2 y 3 muestran que cada una de estas variantes tienen una potencia incrementada (Eficacia para dividir al IgG) y una reducida inmunogenicidad.

De acuerdo con lo dicho anteriormente, la parte (c) de la reivindicación 1 tiene soporte en el capítulo descriptivo presentado el 04 de septiembre de 2017 y por lo tanto no debe ser objetada.

- El examinador objeta la reivindicación 1 porque según el examinador la expresión “es más efectivo en dividir el IgG humano que el IdeZ y/o es por lo menos tan efectivo en dividir el IgG humano como el IdeS” corresponde a un resultado a alcanzar.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción realizada por el examinador, argumentado de la siguiente forma:

La función del polipéptido se define en la reivindicación 1. En particular, el polipéptido con variante es más efectivo dividiendo a IgG humana que a IdeZ y/o es, como mínimo igual de efectivo dividiendo la IgG humana como el IdeS. Este lenguaje es esencial para la reivindicación ya que este permite a la persona versada en la materia entender que los polipéptidos variantes descritos en la presente invención muestran mejoras y cualidades superiores que una proteína en su estado natural.

Adicionalmente, la reivindicación 1 define las secuencias del polipéptido variante y como se explico anteriormente, estas variaciones tienen

características técnicas y funcionales de incrementar la potencia y/o reducir la inmunogenicidad.

- El examinador objeta el uso del término “opcionalmente” porque no es limitativo además hace opcional la característica a la que precede y no permite definir el alcance de la reivindicación.

El solicitante siguiendo las recomendaciones ha decidido eliminar la el término “opcionalmente” de la reivindicación 1.

Reivindicación 3:

- El examinador objeta las siguientes expresiones de la reivindicación 3, ya que no son claras:

“es menos inmunogénico que IdeS y preferiblemente no es más inmunogénico que IdeZ o IdeS/Z, cuando se mide en el mismo ensayo”.

“por lo menos 80%, 90%, 95% o 99% idéntica.”

El solicitante siguiendo las recomendaciones ha decidido eliminar la reivindicación 3.

Reivindicación 5:

- El examinador objeta la siguiente expresión de la reivindicación 5, ya que no es clara:

“es por lo menos 2.0 veces más efectivo que el IdeZ en dividir el IgG humano, cuando se mide en el mismo ensayo”.

El solicitante siguiendo las recomendaciones ha decidido eliminar la reivindicación 5.

Reivindicación 6:

- El examinador objeta la siguiente expresión de la reivindicación 6, ya que no es clara:

“es menos inmunogénica que IdeS, en el que preferiblemente la inmunogenicidad de dicho polipéptido no es mayor del 85% de la inmunogenicidad del IdeS cuando se mide en el mismo ensayo”.

El solicitante siguiendo las recomendaciones ha decidido eliminar la reivindicación 6.

Reivindicación 9:

- El examinador objeta la expresión “por lo menos un portador o diluyente” porque no permite diferenciar la invención del estado del arte.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción realizada por el examinador. La reivindicación 9 (la nueva reivindicación 6) depende de las reivindicaciones 1 a 6 (nuevas reivindicaciones 1 a 3); por lo tanto, la reivindicación 9 (nueva reivindicación 6) como mínimo incluye el polipéptido variante de la reivindicación 1 y puede incluir las características de las futuras reivindicaciones dependientes específicas. En vista de estas dependencias, la reivindicación 9 (nueva reivindicación 6) distingue la invención del estado del arte.

Reivindicaciones 1, 2 y 4:

- El examinador objeta las reivindicaciones 1, 2 y 4 por usar la expresión “y/o” porque no permite establecer el alcance de las reivindicaciones.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción realizada por el examinador. El término “y/o” especifica que el polipéptido variante tiene tanto ambas características definidas en la reivindicación o tiene únicamente una característica. El alcance de la reivindicación contiene tres opciones. Por ejemplo, el polipéptido variante puede tener:

- a) Característica X y Y
- b) Característica X únicamente
- c) Característica Y únicamente

De acuerdo con lo anterior, el alcance de la materia reivindicada se puede determinar y por lo tanto el solicitante considera que la expresión y/o no debe ser objetada en este caso específico.

Reivindicación 7:

- El examinador objeta la reivindicación 7 no es clara porque no define estructuralmente el polinucleótido reclamado y sólo menciona que comprende un ácido nucleico que codifica el polipéptido.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción realizada por el examinador, el polipéptido descrito en la presente invención se define en las nuevas reivindicaciones 1 a 3. La secuencia de polinucleótidos que codifica el polipéptido es específico al polipéptido que codifica. Por lo tanto, la secuencia del polinucleótido en la reivindicación 7 (nueva reivindicación 4) esta indirectamente presente en la reivindicación en virtud de la decisión del polipéptido descrito en las nuevas reivindicaciones 1 a 3.

Resumen de los cambios efectuados a las reivindicaciones.

Reivindicación 1: se cambió el porcentaje de identidad de 50% a 80%, se eliminó la expresión “opcionalmente”

Reivindicación 3: se eliminó esta reivindicación.

Reivindicación 4: es la nueva reivindicación 3.

Reivindicación 5: se eliminó esta reivindicación

Reivindicación 6: se eliminó esta reivindicación.

Reivindicación 7: es la nueva reivindicación 4.

Reivindicación 8: es la nueva reivindicación 5, se corrigió la dependencia.

Reivindicación 9: es la nueva reivindicación 6, se corrigió la dependencia.

Reivindicación 10: se eliminó esta reivindicación.

Reivindicación 11: se eliminó esta reivindicación.

Reivindicación 12: se eliminó esta reivindicación.

Reivindicación 13: es la nueva reivindicación 7, se corrigió la dependencia.

Reivindicación 14: es la nueva reivindicación 8, se corrigió la dependencia y se añadió una referencia a la tabla D.

Las correcciones realizadas a las reivindicaciones no añaden materia más allá de lo originalmente descrito en la solicitud como se presentó.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones y los argumentos que se han facilitado y los tenga en cuenta a la hora de analizar la novedad y el nivel inventivo de la presente invención. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y proceda con la publicación.

Para efectos de notificaciones recibiré estas vía internet (ccaro@pons.com.co), en la secretaría de esa dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

Capítulo reivindicatorio con control de cambios

1. Un polipéptido tiene actividad de proteasa de cisteína IgG y que comprende una variante de la secuencia de la SEQ ID NO: 4 o 5, cuya variante:

- (a) es por lo menos ~~50%~~ 80% idéntica a la SEQ ID NO: 4 o 5;
- (b) tiene una cisteína (C) en la posición en dicha secuencia variante que corresponde a la posición 102 de la SEQ ID NO: 3; y, ~~opcionalmente~~,
- (c) tiene, en las posiciones en dicha secuencia variante que corresponden a las posiciones 92, 272, 294 y 296 de la SEQ ID NO: 3, una lisina (K), una histidina (H), un ácido aspártico (D) y un ácido aspártico (D), respectivamente;

en el que dicho polipéptido es más efectivo en dividir el IgG humano que el IdeZ y/o es por lo menos tan efectivo en dividir el IgG humano como el IdeS.

2. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha variante de la secuencia SEQ ID NO: 4 o 5:

- (1) tiene un aminoácido cargado positivamente en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 138 de la SEQ ID NO: 3, opcionalmente en el que dicho aminoácido cargado positivamente es arginina (R) o lisina (K); y/o
- (2) tiene un aminoácido cargado positivamente en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 139 de la SEQ ID NO: 3, opcionalmente en el que dicho aminoácido cargado positivamente es arginina (R) o lisina (K); y/o
- (3) no incluye la secuencia contigua DDYQRNATEA YAKEVPHQIT; y/o
- (4) tiene por lo menos una de las siguientes modificaciones:
 - i. una eliminación de los residuos leucina (L) y treonina (T) en las posiciones en dicha variante que corresponden a las posiciones 64 y 65 de la SEQ ID NO: 3;
 - ii. una treonina (T) en lugar de la arginina (R) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 70 de la SEQ ID NO: 3;
 - iii. una eliminación de la tirosina (Y) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 71 de la SEQ ID NO: 3;
 - iv. una glutamina (Q) en lugar de la asparragina (N) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 72 de la SEQ ID NO: 3;
 - v. una glicina (G) en lugar de la asparragina (N) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 73 de la SEQ ID NO: 3;

vi. una alanina (A) en lugar del ácido glutámico (E) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 67 de la SEQ ID NO: 3;

vii. una asparagina (N) en lugar de la glutamina (Q) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 68 de la SEQ ID NO: 3.

~~3. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicha variante de la secuencia de la SEQ ID NO: 4 o 5 es por lo menos 80%, 90%, 95% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 4 o 5, respectivamente, y/o en el que dicho polipéptido es menos inmunogénico que IdeS y preferiblemente no es más inmunogénico que IdeZ o IdeS/Z, cuando se mide en el mismo ensayo.~~

~~43. un polipéptido con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende o consiste de la secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 6 a 25, opcionalmente en el que dicha secuencia incluye una metionina adicional en la terminal N y/o un marcador histidina en la terminal C.~~

~~5. un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho polipéptido es por lo menos 2.0 veces más efectivo que el IdeZ en dividir el IgG humano, cuando se mide en el mismo ensayo.~~

~~6 un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es menos inmunogénica que IdeS, en el que preferiblemente la inmunogenicidad de dicho polipéptido no es mayor del 85% de la inmunogenicidad del IdeS cuando se mide en el mismo ensayo.~~

~~74. un polinucleótido o vector de expresión que comprende una secuencia de ácidos nucleico que codifica un polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.~~

~~85. una célula anfitriona que comprende el polinucleótido o vector de expresión de la reivindicación 74, que preferiblemente es una célula bacteriana, más preferiblemente una célula de e. coli.~~

~~96. una composición que comprende un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 y por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.~~

~~10. Un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.~~

~~11. un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, cuyo método comprende administrar al sujeto un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 al sujeto en una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva.~~

~~12. un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha enfermedad o afección mediada en todo o en parte por anticuerpos IgG patogénicos, preferiblemente en el que dicha enfermedad o afección se enumera en la tabla D.~~

~~137~~. Un método para división de IgG, el método comprende poner en contacto una muestra que contiene IgG con un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~63~~ bajo condiciones que permiten que ocurra la actividad de proteasa de cisteína IgG.

~~148~~. Un método de acuerdo con la reivindicación ~~137~~ que se lleva a cabo ex vivo y/o se realiza para generar fragmentos Fc y Fab y/o en el que la muestra es una muestra de sangre tomada de un sujeto que sufre de una enfermedad o afección ~~como se define en la reivindicación 12~~ listado en la tabla D.

Capítulo reivindicatorio en limpio

1. Un polipéptido tiene actividad de proteasa de cisteína IgG y que comprende una variante de la secuencia de la SEQ ID NO: 4 o 5, cuya variante:

(a) es por lo menos 80% idéntica a la SEQ ID NO: 4 o 5;

(b) tiene una cisteína (C) en la posición en dicha secuencia variante que corresponde a la posición 102 de la SEQ ID NO: 3; y,

(c) tiene, en las posiciones en dicha secuencia variante que corresponden a las posiciones 92, 272, 294 y 296 de la SEQ ID NO: 3, una lisina (K), una histidina (H), un ácido aspártico (D) y un ácido aspártico (D), respectivamente;

en el que dicho polipéptido es más efectivo en dividir el IgG humano que el IdeZ y/o es por lo menos tan efectivo en dividir el IgG humano como el IdeS.

2. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha variante de la secuencia SEQ ID NO: 4 o 5:

(1) tiene un aminoácido cargado positivamente en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 138 de la SEQ ID NO: 3, opcionalmente en el que dicho aminoácido cargado positivamente es arginina (R) o lisina (K); y/o

(2) tiene un aminoácido cargado positivamente en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 139 de la SEQ ID NO: 3, opcionalmente en el que dicho aminoácido cargado positivamente es arginina (R) o lisina (K); y/o

(3) no incluye la secuencia contigua DDYQRNATEA YAKEVPHQIT; y/o

(4) tiene por lo menos una de las siguientes modificaciones:

i. una eliminación de los residuos leucina (L) y treonina (T) en las posiciones en dicha variante que corresponden a las posiciones 64 y 65 de la SEQ ID NO: 3;

ii. una treonina (T) en lugar de la arginina (R) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 70 de la SEQ ID NO: 3;

iii. una eliminación de la tirosina (Y) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 71 de la SEQ ID NO: 3;

iv. una glutamina (Q) en lugar de la asparragina (N) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 72 de la SEQ ID NO: 3;

v. una glicina (G) en lugar de la asparragina (N) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 73 de la SEQ ID NO: 3;

vi. una alanina (A) en lugar del ácido glutámico (E) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 67 de la SEQ ID NO: 3;

vii. una asparagina (N) en lugar de la glutamina (Q) en la posición en dicha variante que corresponde a la posición 68 de la SEQ ID NO: 3.

3. un polipéptido con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende o consiste de la secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 6 a 25, opcionalmente en el que dicha secuencia incluye una metionina adicional en la terminal N y/o un marcador histidina en la terminal C.

4. un polinucleótido o vector de expresión que comprende una secuencia de ácidos nucleico que codifica un polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

5. una célula anfitriona que comprende el polinucleótido o vector de expresión de la reivindicación 4, que preferiblemente es una célula bacteriana, más preferiblemente una célula de e. coli.

6. una composición que comprende un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y por lo menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. Un método para división de IgG, el método comprende poner en contacto una muestra que contiene IgG con un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 bajo condiciones que permiten que ocurra la actividad de proteasa de cisteína IgG.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 que se lleva a cabo ex vivo y/o se realiza para generar fragmentos Fc y Fab y/o en el que la muestra es una muestra de sangre tomada de un sujeto que sufre de una enfermedad o afección listado en la tabla D.

DOCUMENTO DE CESIÓN	ASSIGNMENT DOCUMENT
Yo, (nosotros), abajo firmado(s), KJELLMAN, Christian; JARNUM, Sofia and NORDAHL, Emma aquí llamada(s) CEDENTE, propietario(s) de los siguientes derechos de propiedad intelectual: solicitud(es) de patente o Modelo de Utilidad presentada(s) en (GB) el 12.02.2015 Bajo el No.: 1502305.4 Prioridades de la Solicitud de patente Internacional No.:	I (we), the undersigned KJELLMAN, Christian; JARNUM, Sofia y NORDAHL, Emma Hereinafter the ASSIGNOR owner of the following intellectual property rights: Patent and/or Utility Model application(s) filed on (GB) el 12.02.2015 under Serial No.: 1502305.4 Priorities of the International application No.:
PCT/EP2016/053054	
declara(n) por el presente instrumento que cede(n) dichos derechos a: HANSA MEDICAL AB. con domicilio en: P.O. Box 785 220 07 Lund (SE) (El/los CESIONARIO(s)). Dado y firmado hoy _____ (fecha) en _____ (lugar)	declares by this document that assigns the mentioned to: HANSA MEDICAL AB. domiciled at: P.O. Box 785 220 07 Lund (SE) (The ASIGNEE(s)) Given and signed this Lund, September 14, 2017 (date) in _____ (place)
Cedente(s) / Assignor(s) (Nombre y firma / Name & signature) <u>Christian Kjellman</u> (Nombre y firma / Name & signature) <u>Sofia Järnum</u> (Nombre y firma / Name & signature) <u>Emma Nordahl</u>	

Cesionario(s) / Asignee(s)

Eva Maria Josef

Emanuel Björne

(Nombre y firma / Name & signature)