

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

Señor(a)
CHILDREN'S HOSPITAL & RESEARCH CENTER AT OAKLAND
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - P

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/041616				
Fecha de Presentación Internacional	22 de julio de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	N° NC2017/0000558	19 de diciembre de 2017
Reivindicaciones:	N° NC2017/0000558	6 de junio de 2017
	N° NC2017/0013056	19 de diciembre de 2017
Dibujos:	N° NC2017/0000558	23 de enero de 2017
secuencias:	N° NC2017/0000558	23 de enero de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/028,123 Fecha: 23 de julio de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones presentadas según el Radicado N° NC2017/0013056 del 19 de diciembre de 2017 comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT, y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 45 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0013056 del 19 de diciembre de 2017).

Título de la solicitud: “VARIANTES DE PROTEÍNAS DE UNIÓN AL FACTOR H” (Rad. N° NC2017/0013056 del 6 de junio de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar polipéptidos de la proteína de unión al factor H (fHbp) que puedan provocar respuestas eficaces de anticuerpos bactericidas contra diferentes cepas encapsuladas de *Neisseria meningitidis*.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona proteínas variantes de unión al factor H que pueden provocar anticuerpos bactericidas para al menos una cepa de *Neisseria meningitidis*, composiciones que comprenden dichas proteínas y métodos de uso de las mismas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/22, A61P 31/04, A61P 37/04, A61K 39/095.

5. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 D 486 literal(es) (d))

El objeto de las reivindicaciones 31 a 33 no es patentable de acuerdo con el art. 20 D 486, toda vez que hacen referencia a un método para provocar una respuesta de anticuerpo en un mamífero, en el que el método comprende administrarle a un ser humano una composición inmunogénica que comprende una variante fHbp, en donde la respuesta del anticuerpo es una respuesta de anticuerpo bactericida a una o más cepas de *N. meningitidis*, por lo cual el alcance de estas reivindicaciones es una excepción a la patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el artículo citado.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. Las reivindicaciones 1 a 4 no presentan sustento en la descripción (Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017) que evidencie la producción de variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp) ID 1 de tipo silvestre caracterizada según la SEQ ID NO: 1, que comprenda las siguientes sustituciones de aminoácido: i) S223K, S223H, S223F, S223Y, S223W; ii) Q38K, Q38H, Q38F, Q38Y, o Q38W; y iii) E92R, E92H, E92F, E92Y, o E92W. de hecho el capítulo descriptivo únicamente evidencia la producción de cinco proteínas mutantes de fHbp ID 1 R130G, Q38R, E92K, S223R y H248L (conservaron los epítomos conformacionales reconocidos por cinco anticuerpos monoclonales distintos), las cuales demostraron ser capaces de reconocer y unirse al factor del complemento humano H (fH); ser reconocidas por anticuerpos monoclonales anti-fHbp; conservar su estabilidad térmica y generar una respuesta de anticuerpo bactericida contra dichos mutantes. Además se desarrolló el mutante de fHbp ID 1 R41S (Ejemplo 1 – Fig. 3A – B, 4A – E, 5A – B, 6A – B y 7 – Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017). Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las variantes de la proteína de unión al factor

Página 3 de 16

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

H (fHbp) producidas y evaluadas que presentan sustento en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

2. La reivindicación 1 no tiene sustento en la descripción porque hace referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp), sin embargo en la descripción no se hace referencia a que la solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas con un 85% de identidad respecto a la secuencia de aminoácidos fHbp ID 1 de SEQ ID NO: 1, de manera que se demuestre que una molécula que tenga una estructura con dichas características favorezca la especificidad y afinidad de unión al factor del complemento humano H (fH). Se sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en esta reivindicación por su secuencia completa, la cual además debe estar adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda a la solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere.
3. La reivindicación 5 no presenta sustento en la descripción (Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017) que evidencie que un mutante fHbp pueda variar en hasta 10 aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En este sentido el capítulo descriptivo únicamente evidencia la producción de seis proteínas mutantes de fHbp ID 1 que comprenden las siguientes variantes específicas respecto de la SEQ ID NO: 1 R41S, R130G, Q38R, E92K, S223R y H248L (Ejemplo 1 – Fig. 3A – B, 4A – E, 5A – B, 6A – B y 7 – Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017). Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp) producidas y evaluadas que presentan sustento en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
4. Las reivindicaciones 8 a 12, 14, 36, 38 a 40 no presentan sustento en la descripción (Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017) que

Página 4 de 16

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

evidencie la producción de variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp) ID 22 de tipo silvestre caracterizada según la SEQ ID NO: 2, que comprenda las siguientes sustituciones de aminoácido: i) G220N, G220Q, G220D, G220E, G220K, G220R, G220H, G220F, G220Y, o G220W; ii) V131E, V131K, V131R, V131H, V131F, V131Y, o V131W; iii) K219Q, K219D, K219E, K219F, K219Y, o K219W; iv) R80A; v) E218A; vi) E248A; vii) G236I; y viii) T221A/H223A. De hecho el capítulo descriptivo únicamente evidencia la producción de ocho proteínas mutantes específicas de fHbp ID 22 D121G, F129S, S128T, V131D, D211A, K219N, G220S y el mutante doble L130R y G133D las cuales demostraron ser capaces de reconocer y unirse al factor del complemento humano H (fH); ser reconocidas por anticuerpos monoclonales anti-fHbp; conservar su estabilidad térmica y generar una respuesta de anticuerpo bactericida contra dichos mutantes (Ejemplo 3 – Fig. 11A – D, 12A – B, 13, 14, 15A – B y 16 - Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017). Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp) producidas y evaluadas que presentan sustento en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

5. Las reivindicaciones 8, 34, 42 a 44 no tienen sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp), sin embargo en la descripción no se hace referencia a que la solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas entre un 85% y 99% de identidad respecto a la secuencia de aminoácidos fHbp ID 22 de SEQ ID NO: 2, de manera que se demuestre que una molécula que tenga una estructura con dichas características favorezca la especificidad y afinidad de unión al factor del complemento humano H (fH). Se sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones por su secuencia completa, las cuales además deben estar adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda a la solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere.

Página 5 de 16



**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

6. Las reivindicaciones 9 y 45 no presentan sustento en la descripción (Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017) que evidencie que un mutante fHbp pueda variar en hasta 10 aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En este sentido el capítulo descriptivo únicamente evidencia la producción de ocho proteínas mutantes específicas de fHbp ID 22 D121G, F129S, S128T, K219N, G220S, V131D, K219N, y el mutante doble L130R y G133D (Ejemplo 3 – Fig. 11A – D, 12A – B, 13, 14, 15A – B y 16 - Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017). Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp) producidas y evaluadas que presentan sustento en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
7. Las reivindicaciones 18, 20 a 22 no presentan sustento en la descripción (Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017) que evidencie la producción de variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp) ID 55 de tipo silvestre caracterizada según la SEQ ID NO: 3, que comprenda las siguientes sustituciones de aminoácido: i) H248I, H248V, H248D, H248E, H248F, H248Y, o H248W; ii) S223K, S223H, S223F, S223Y, o S223W; y iii) E92R, E92H, E92F, E92Y, o E92W. De hecho el capítulo descriptivo únicamente evidencia la producción de tres proteínas mutantes específicas de fHbp ID 55 E92K, S223R y H248L las cuales demostraron ser capaces de reconocer y unirse al factor del complemento humano H (fH); ser reconocidas por anticuerpos monoclonales anti-fHbp; y generar una respuesta de anticuerpo bactericida contra dichos mutantes (Ejemplo 2 – Fig. 8A – B, y 10A – B - Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017). Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp) producidas y evaluadas que presentan sustento en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

8. La reivindicación 18 no tiene sustento en la descripción porque hace referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp), sin embargo en la descripción no se hace referencia a que la solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de aminoácidos que justifiquen el reclamar moléculas con un 90% de identidad respecto a la secuencia de aminoácidos fHbp ID 55 de SEQ ID NO: 3, de manera que se demuestre que una molécula que tenga una estructura con dichas características favorezca la especificidad y afinidad de unión al factor del complemento humano H (fH). Se sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencia citada en esta reivindicación por su secuencia completa, la cual además debe estar adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda a la solicitante que no es correcto emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere.
9. La reivindicación 19 no presenta sustento en la descripción (Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017) que evidencie que un mutante fHbp pueda variar en hasta 10 aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3. En este sentido el capítulo descriptivo únicamente evidencia la producción de tres proteínas mutantes específicas de fHbp ID 55 E92K, S223R y H248L (Ejemplo 2 – Fig. 8A – B, y 10A – B – Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017). Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp) producidas y evaluadas que presentan sustento en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
10. Las reivindicaciones 8 y 34 no son concisas porque reclaman una variante de la proteína de unión al factor H (fHbp) con respecto a la fHbp ID 22 (SEQ ID NO: 2), en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

11. Las reivindicaciones 1, 8, 18, 34, 42 a 44 no son claras porque los términos “al menos” y “con más de”, son imprecisos, por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término preciso o un rango concreto.

7. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3 grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes.

No se guarda un concepto común porque las variantes de la proteína de unión al factor H (fHbp), no comparten una estructura esencial para la actividad común. En este sentido, no se guarda una estructura común entre todas las variantes resultantes de las sustituciones de aminoácidos que se realizan sobre las proteínas de unión al factor H (fHbp) caracterizadas según las secuencias de aminoácidos fHbp ID 1 (SEQ ID NO: 1), fHbp ID 22 (SEQ ID NO: 2) y fHbp ID 55 (SEQ ID NO: 3) reclamadas en la solicitud.

Así mismo el único concepto común, una variante de la proteína de unión al factor H (fHbp) capaz de reconocer y unirse al factor del complemento humano H (fH), y provocar una respuesta eficaz de anticuerpos bactericidas contra diferentes cepas encapsuladas de *Neisseria meningitidis*, ya había sido divulgado con anterioridad en el documento US2011256180 el cual divulga proteínas de unión al factor H que pueden generar una respuesta de anticuerpos que son bactericidas para al menos una cepa de *N. meningitidis*, y los métodos de uso de dichas proteínas (Abstract).

Como dicho concepto común único es conocido por ello, no se cumple el requisito de unidad invención.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características técnicas esenciales funcionales y estructurales de acuerdo a lo sustentando en el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2017/0000558 del 19 de diciembre de 2017).

GRUPO INVENTIVO I. (Reivindicaciones 1 a 7, 23 a 30)

Página 8 de 16

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

Una variante de la proteína de unión al factor H (fHbp), en la que la variante comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de:

- una sustitución de histidina por leucina en el aminoácido 248 (H248L);
- una sustitución de aminoácido de la serina en el aminoácido 223 (S223), en donde la sustitución de aminoácido en S223 es S223R, S223K, S223H, S223F, S223Y, o S223W;
- una sustitución de glicina por arginina en el aminoácido 130 (R130G);
- una sustitución de aminoácido de la glutamina en el aminoácido 38 (Q38), en donde la sustitución de aminoácido en Q38 es Q38R, Q38K, Q38H, Q38F, Q38Y, o Q38W; y
- una sustitución de aminoácido del ácido glutámico en el aminoácido 92 (E92), en donde la sustitución de aminoácido en E92 es E92K, E92R, E92H, E92F, E92Y, o E92W;

en la que las sustituciones de aminoácidos son relativas a la fHbp ID 1 (SEQ ID NO: 1).

GRUPO INVENTIVO II. (Reivindicaciones 8 a 17, 34 a 45)

Una variante de la proteína de unión al factor H (fHbp), en la que la variante comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de:

- una sustitución de aminoácido de la glicina en la posición 220 (G220), en donde la sustitución de aminoácido en G220 es G220S, G220N, G220Q, G220D, G220E, G220K, G220R, G220H, G220F, G220Y, o G220W;
- una sustitución de serina por fenilalanina en el aminoácido 129 (F129S);
- una sustitución de isoleucina por asparagina en el aminoácido 115 (N115I);
- una sustitución de glicina por ácido aspártico en el aminoácido 121 (D121G);
- una sustitución de treonina por serina en el aminoácido 128 (S128T);
- una sustitución de aminoácido de la valina en la posición 131 (V131), en donde la sustitución de aminoácido en V131 es V131D, V131E, V131K, V131R, V131H, V131F, V131Y, o V131W;

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

- g. una sustitución de aminoácido de la lisina en la posición 219 (K219), en donde la sustitución de aminoácido en K219 es K219N, K219Q, K219D, K219E, K219F, K219Y, o K219W; y
- h. las sustituciones de aminoácidos L130R y G133D;

en la que las sustituciones de aminoácidos son relativas a la fHbp ID 22 (SEQ ID NO: 2).

GRUPO INVENTIVO III. (Reivindicaciones 18 a 22)

Una variante de la proteína de unión al factor H (fHbp), en la que la variante comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de:

- a. una sustitución de aminoácido de la histidina en la posición 248 (H248), en donde la sustitución de aminoácido en H248 es H248L, H248I, H248V, H248D, H248E, H248F, H248Y, o H248W;
- b. una sustitución de aminoácido de la serina en la posición 223 (S223), en donde la sustitución de aminoácido en S223 es S223R, S223K, S223H, S223F, S223Y, o S223W; y
- c. una sustitución de aminoácido del ácido glutámico en la posición 92 (E92), en donde la sustitución de aminoácido en E92 es E92K, E92R, E92H, E92F, E92Y, o E92W;

en la que las sustituciones de aminoácidos son relativas a la fHbp ID 55 (SEQ ID NO: 3).

Se le sugiere a la solicitante restringir la solicitud a un solo concepto común especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

La solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 23 de julio de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20110256180	"Factor H Binding Proteins (FHBP) with Altered Properties and Methods of Use Thereof"	20/Octubre/2011
D2	Beernink P. T. <i>et al.</i> , 2011. <i>The Journal of Immunology</i> . Vol. 186, Pág. 3606–3614.	"A Meningococcal Factor H Binding Protein Mutant That Eliminates Factor H Binding Enhances Protective Antibody Responses to Vaccination"	04/Enero/2011

El documento D1¹ divulga proteínas de unión al factor H que pueden generar una respuesta de anticuerpos que son bactericidas para al menos una cepa de *N. meningitidis*, y los métodos de uso de dichas proteínas (Abstract).

El documento D2² divulga un estudio que investiga la inmunogenicidad de la proteína de unión al factor H (fHbp) en condiciones en las que el factor del complemento humano H (fH) estaba presente (Pág. 3607, Col. 1, Párr. 2).

9. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

**Se le aclara a la solicitante que el examen de patentabilidad se realizará únicamente para el grupo inventivo (I).*

¹<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011256180A1&KC=A1&FT=D>

²<http://www.jimmunol.org/content/186/6/3606.long>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una variante de la proteína de unión al factor H (fHbp), en la que la variante comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de al menos uno de: a) una sustitución de histidina por leucina en el aminoácido 248 (H248L); b) una sustitución de aminoácido de la serina en el aminoácido 223 (S223), en donde la sustitución de aminoácido en S223 es S223R, S223K, S223H, S223F, S223Y, o S223W; c) una sustitución de glicina por arginina en el aminoácido 130 (R130G); d) una sustitución de aminoácido de la glutamina en el aminoácido 38 (Q38), en donde la sustitución de aminoácido en Q38 es Q38R, Q38K, Q38H, Q38F, Q38Y, o Q38W; y e) una sustitución de aminoácido del ácido glutámico en el aminoácido 92 (E92), en donde la sustitución de aminoácido en E92 es E92K, E92R, E92H, E92F, E92Y, o E92W; en la que las sustituciones de aminoácidos son relativas a la fHbp ID 1 (SEQ ID NO: 1), en la que la variante comprende una secuencia de aminoácidos con al menos el 85% de identidad de secuencia de aminoácidos con respecto a la SEQ ID NO: 1”* (Radicado N° NC2017/0013056 del 19 de diciembre de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D1	D2
Una variante de la proteína de unión al factor H (fHbp)	Una proteína de unión al factor H (fHbp) no natural que tiene una afinidad menor por el factor H humano (1H) con respecto a la fHbp ID 1 (Pág. 49, Rv. 1).	Mutante de la proteína de unión al factor H (fHbp) (Pág. 3608, Col. 1, Resultados).
Comprende una sustitución de histidina por leucina en el aminoácido 248 (H248L).	La proteína de unión al factor H (fHbp) comprende una sustitución de aminoácido en cualquiera de las posiciones 41, 60, 80, 113, 114, 117, 119, 121, 128, 130, 147, 148, 149, 178, 195, 199, 211,	Comprende la sustitución de aminoácido R41S (Pág. 3608, Col. 1, Resultados).

Página 12 de 16

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

	220, 222, 236, 241, 247 o 248 (Pág. 49, Rv. 17 y 18).	
En la que las sustituciones de aminoácidos son relativas a la fHbp ID 1 (SEQ ID NO: 1)	Las sustituciones de aminoácidos son relativas a la fHbp ID 1 (Pág. 49, Rv. 1, 17 y 18).	Se realiza la sustitución R41S cambiando el codón AGG por AGC en el gen que codifica fHbp ID 1 usando un kit de mutagénesis dirigida (Pág. 3607, Col. 1, Materiales y métodos).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una proteína de unión al factor H (fHbp) no natural (fHbp) que presenta una menor afinidad r por el factor H humano (1H) que la variante silvestre fHbp ID1 (v. 1 fHbp de la cepa MC58 de *Neisseria meningitidis*) caracterizada según la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (Pág. 6, Párr. [0077]). En realizaciones particulares se indica la producción de variantes de fHbp ID 1 que pueden comprender una, dos, tres o cuatro de las siguientes sustituciones: R41S, R41A, R130A, H119A, E218A y E239A. Además la variante puede incluir una sustitución de aminoácidos en una o más posiciones correspondientes a uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de 80, 211, 218, 220, 222, 236 y 248 con respecto a la fHbp ID 1 (Pág. 10, Párr., [0106 - 107]). Las variantes fHbp comprenden un epítipo conformacional que reconocen los anticuerpos que presentan una actividad bactericida contra al menos una cepa de *Neisseria meningitidis*. Cuando dichas variantes fHbp son administradas a un huésped (por ejemplo, un mamíferos tal como se humano), se puede provocar en el sujeto una respuesta bactericida a un nivel comparable o superior a la respuesta bactericida provocada por la variante silvestre fHbp ID 1 u otra variante silvestre (por ejemplo, fHbp ID 4, 9, 22, 28, 74 o 77) (Pág. 11, Párr. [0117]).

Adicionalmente el documento D1 divulga un ácido nucleico aislado que codifica el mutante fHbp ID 1; el vector de expresión que comprende dicho ácido nucleico; las células hospederas que comprenden los vectores de expresión que codifican el mutante; y las composiciones inmunogénicas que comprenden como ingrediente

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

activo el mutante fHbp ID 1 (Pág. 12, Párr. [01128] – Pág. 13, Párr. [0138] – Pág. 17, Párr. [0175]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el mutante fHbp ID 1 divulgado en el documento D1, consiste en que el mutante fHbp ID 1 reclamado por la solicitante presenta una sustitución de histidina por leucina en el aminoácido 248 (H248L).

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un mutante fHbp ID 1 que comprenda una sustitución de histidina por leucina en el aminoácido 248 (H248L), puesto que los mutantes fHbp ID 1 divulgados en el documento D1 caracterizados porque comprenden una, dos, tres o cuatro de las siguientes sustituciones: R41S, R41A, R130A, H119A, E218A y E239A, al igual que la variante fHbp ID 1 alternativa reclamada por la solicitante, son capaces de reconocer y unirse al factor del complemento humano H (fH) con una afinidad del 50 % o menor respecto a la afinidad de unión de la fHbp ID1 silvestre, y en donde dicha variante induce una respuesta de anticuerpo bactericida contra al menos una cepa de *Neisseria meningitidis* en un hospedador mamífero. Además dichos mutantes fHbp ID 1 son reconocidos por anticuerpos monoclonales anti-fHbp MAbs JAR 4 (Ejemplos 4 a 14 - Fig. 10 a 12).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo producir proteínas variantes de unión al factor H (fHbp) ID1, capaces de provocar anticuerpos bactericidas para al menos una cepa de *Neisseria meningitidis* alternativas a las divulgadas en el documento D1.

Sin embargo el documento D2 ya divulgaba la producción de un mutante de la proteína de unión al factor H (fHbp) (derivado de la variante silvestre fHbp ID1 de *Neisseria meningitidis*) que comprendía una única sustitución de aminoácidos R41S. La sustitución R41S eliminó la unión del mutante fHbp al factor humano H (fH) soluble (Pág. 3609, Fig. 2), y por lo tanto se presentó una menor afinidad de unión al factor humano H (fH) con respecto a la afinidad de unión al fH de la variante natural fHbp ID1. Finalmente al inmunizar ratones silvestres con una vacuna mutante R41S, se generó una respuesta de anticuerpos (Ab) bactericidas en suero similar a la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

respuesta inducida por una vacuna que comprendía la variante natural fHbp ID 1 (Pág. 3608, Resultados - Pág. 3609, Fig. 3).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para producir un mutante de la proteína de unión al factor H (fHbp) (derivado de la variante silvestre fHbp ID1 de *Neisseria meningitidis*) que conserva su inmunogenicidad y presenta baja afinidad de unión por el factor humano H (fH) divulgadas en el documento D2, y los mutantes fHbp ID 1 caracterizados porque comprenden una, dos, tres o cuatro de las siguientes sustituciones: R41S, R41A, R130A, H119A, E218A y E239A, los cuales son capaces de inducir una respuesta de anticuerpo bactericida contra al menos una cepa de *Neisseria meningitidis* en un hospedador mamífero divulgados en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 a 7, 23 a 30 no mencionan alguna característica que haga inventiva la variante de la proteína de unión al factor H (fHbp) de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20110256180	1 a 7, 23 a 30	Nivel inventivo
D2	Beernink P. T. <i>et al.</i> , 2011. <i>The Journal of Immunology</i> . Vol. 186, Pág. 3606–3614.	1 a 7, 23 a 30	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6352

Ref. Expediente N° NC2017/0000558

de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Página 16 de 16