

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0002166**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *“Proteínas de fusión de interleucina 2/Receptor de interleucina-2-alfa”*

Solicitante: University of Miami

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 4211. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Claridad de las reivindicaciones

1.1.1 Reivindicaciones independientes 1,8 y 9

El examinador menciona que el capítulo reivindicatorio no es claro, ya que presenta 3 reivindicaciones independientes (reivindicaciones 1, 8 y 9) cuyo alcance es el mismo.

Respetuosamente mi representada está en desacuerdo, pero solo con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente, se modificó las reivindicaciones 8 y 9 las cuales ahora dependen de la reivindicación 1.

De esta manera se da por superada la anterior observación.

1.1.2 Reivindicaciones independientes 1,4, 8 y 9

El examinador menciona que las reivindicaciones 1,4, 8 y 9 carecen de claridad porque emplean el término "al menos", el cual es impreciso y no permite tener total claridad de la materia reclamada.

Además definen una secuencia de aminoácidos en términos de porcentajes de identidad, lo cual no es conciso y no permite tener certeza de la materia reclamada.

El examinador también menciona que al no existir evidencia en la descripción de que el solicitante haya obtenido secuencias que sean al menos 70% idénticas a las secuencias reclamadas debido a la falta de ejemplos que prueben ello, se considera que dichas reivindicaciones también carecen de sustento.

Con relación a la objeción del término "al menos", respetuosamente mi representada no está de acuerdo con ésta objeción. Sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, se modificó las reivindicaciones 1,6,8 y 12 de tal forma que ya no mencionan el término "al menos".

Por otro lado, el examinador también menciona que las reivindicaciones 1, 4, 8 y 9 no son claras ni tampoco concisas pues definen una secuencia de aminoácidos en términos de porcentaje de identidad.

Al respecto, mi representada está en desacuerdo. Sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente se modificó la reivindicación 1 en la cual se eliminó la terminología de porcentaje de identidad. Las anteriores reivindicaciones 4,8, y 9 (ahora reivindicaciones 6,8, y 12) se modificaron de tal forma que mencionan 85% de identidad de secuencia o superior al primer polipéptido (IL-2) o al segundo polipéptido (IL-2R α) . El examinador también podrá notar que las nuevas reivindicaciones 4,5, y 7 mencionan 85% de identidad de secuencia o superior. Es importante mencionar que la identidad de secuencia especialmente 85% o superior deberían ser claras y concisas para la persona versada en la materia. Al momento de presentar esta solicitud, una persona versada en la materia habría sabido que ciertas modificaciones a la secuencia de proteína, no afectaría la función de la proteína.

Por lo anteriormente expuesto, se supera las anteriores observaciones.

1.1.3 Reivindicaciones 8 y 9

El examinador menciona que las reivindicaciones 8 y 9 comprenden realizaciones que no presentaron el efecto técnico deseado. De la descripción se desprende que las modificaciones reclamadas en la reivindicación 7, así como la selección de la secuencia del enlazador de glicina/serina (GGGS)₃ son características responsables del efecto técnico demostrado (Pág. 9, Fig.15; Pág. 71; Fig. 4A; Fig. 9; página 73, por lo tanto, se sugiere limitar las reivindicaciones a las secuencias 26, 27, 36, 37, 57, 59, y 62 para que la proteína de fusión reclamada se diferencie del estado de la técnica.

Mi representada está en desacuerdo con la anterior observación. Sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente, se modificó las reivindicaciones de tal forma que se menciona SEQ ID Nos: 26, 27, 36, 37, 57, 59, y 62.

De acuerdo con lo anterior se supera la anterior observación.

1.1.4 Reivindicación 10

El examinador establece que la reivindicación 10 carece de claridad porque reclama una secuencia de ácido nucleico a partir del polipéptido que codifica. Esto se considera un resultado a alcanzar y no permite definir el producto. El examinador sugiere se mencione la secuencia de nucleótidos.

Al respecto, mi representada está en desacuerdo ya que una persona versada en la materia sería capaz de reproducir un polinucleótido que comprende una secuencia nucleótida que codifica las proteínas de fusión reivindicadas solamente al conocer las características esenciales (esto es, las secuencias de aminoácidos) de las proteínas de fusión novedosas e inventivas de esta solicitud.

Por lo anteriormente expuesto, la reivindicación 14 modificada (que corresponde a la anterior reivindicación 10) no se refiere a resultado a alcanzar sino que por el contrario esta reivindicación se refiere a un producto definido que es patentable.

Adicionalmente, la descripción proporciona un amplio sustento de polinucleótidos entre otros, ver páginas 16 y 17.

1.1.5 Reivindicación 11

El examinador menciona que la reivindicación 11 carece de concisión porque reclama de modo general una célula hospedera. Además, de conformidad con lo divulgado en la descripción, la célula puede ser una célula vegetal, lo cual se considera una excepción a la patentabilidad.

Con relación a la anterior observación, mi representada está en desacuerdo. Sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente invención, se modificó la reivindicación 15 que corresponde a la anterior reivindicación 11, en la cual se menciona que la célula hospedera es una célula CHO o una célula COS. Tal como se mencionaba en la anterior reivindicación 12, que ahora en el nuevo pliego reivindicatorio ha sido eliminada.

1.1.6 Reivindicación 13

El examinador menciona que la reivindicación 13 carece de claridad pues el procedimiento no se define mediante una secuencia lógica de etapas donde sea claro el inicio y el final del proceso y las condiciones específicas.

Al respecto, mi representada está en desacuerdo. Sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente, se modificó la reivindicación 16 (que corresponde a la anterior reivindicación 13), en la cual se mencionan las etapas:

- i) introducir en una célula hospedera un polinucleótido que codifica la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y ii) expresar la proteína de fusión en la célula hospedera.

Con la modificación y argumentos de arriba se supera esta observación.

1.2 Modificación voluntaria

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante presentar modificaciones en cualquier momento del trámite siempre y cuando no se amplíe el alcance de la solicitud inicial, presento las siguientes correcciones en la descripción de la solicitud con el fin de subsanar errores que presentaba la descripción:

En la página 14 se presenta mínimas correcciones en el siguiente párrafo:

"Varios fragmentos de IL-2 e IL-2R α y variantes de una variedad de organismo pueden utilizarse para generar las proteínas de fusión de dominio extracelular de IL-2/IL-2R α se proporcionan en este documento. Tales componentes se discuten en mayor detalle en este documento. Los ejemplos de proteínas de fusión de dominio extracelular de IL-2/IL-2R α sin procesar no limitantes se establecen en las SEC ID NOs: 17, 19, 21, 23, 25, 27, ~~29~~, 36, 38, 44, 46, 54, 55, 56, 58, 59, 60, y 61, ~~62~~, y ~~64~~, mientras que ejemplos no limitativos de formas maduras de las proteínas de fusión de dominio extracelular de IL-2/IL-R α se establecen en las SEC ID NOS: 16, 18, 20, 22, 24, 26, 37, 39, 43, 45, y ~~57~~, 62 y 64. Ejemplos no limitantes de polinucleótidos que codifican tales proteínas de fusión se establecen en las SEC ID NOs: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 47, 48, 49, 63 y 65.

En la tabla 1 de la página 78 se hizo el cambio en la SEQ ID NO: 4

4	AA	Ratón	IL-2 – forma madura	Forma madura del Acc No. P04351 MYSMQLASCV TLTLVLLVNS APTSSSTSSS TAEAAQQQQQ QQQQQHLEQ LLMDLQELLS RMENYRNLKL PRMLTFKFYL PKQATELKDL QCLEDELGPL RHVLDLTQSK SFQLEDAENF ISNIRVTVK LKGSNTFEC QFDDESATVV DFLRRWIAFC QSIISTSPQ
---	----	-------	------------------------	--

En la tabla 1 de la página 94 se hizo el cambio en la expresión "madura" por "sin procesar" en la SEQ ID NO: 57

57	AA	Ratón	Forma sin procesar del IL-2 (Gly3Ser)3- dominio extracelular	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAAQQQQQ QQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATEL
----	----	-------	--	--

			del IL-2Rα+ espaciador de glicina y región de poli-histidina	KDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNI RVTVVKLKGSNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSELCLYDPP EVPNATFK ALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQC TSNSH DKSR KQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPP PWKHEDS KRIYH FVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQ LTCV DEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTA MTETFVLT MEYKGGHHHHHH
--	--	--	---	--

- Se corrige la Figura 2B. Se removió "GGGS" de la secuencia listada como IL-(G₃S)₃-IL-2Rα porque la secuencia contenía un "GGGS" adicional. Sustento del cambio se muestra en la página 4 y en la figura 2B originalmente presentada.
- Se presenta también el listado de secuencias donde se corrigió la SEQ ID NOs: 4 y 57 como se explicó en las anteriores secciones.

La SEQ ID NO:4 es la forma madura IL-2 del ratón, por favor ver página 17 ("La secuencia de aminoácidos de una forma madura 5 ejemplar del ratón IL-2 (que tiene la secuencia de señal de 20 aminoácidos) esto se muestra en la SEQ ID NO:4"). La SEQ ID NO:57 se ha corregido a <223> para mencionar que la secuencia IL-2 es "sin procesar" en vez de "madura".

Las anteriores correcciones son para corregir errores tipográficos o inadvertidos los cuales son claros para la persona versada en la materia. Las modificaciones efectuadas no agregan materia nueva.

Adjunto recibo de pago por modificación voluntaria.

1.3 Novedad

El examinador reconoce la novedad de la presente solicitud de patente. Por lo tanto, el requisito a sustentar es el nivel inventivo.

1.4 Nivel inventivo

El Examinador afirma que los documentos **D1** Puskas, J., Skrombolas, D., Sedlacek, A., Lord, E., Sullivan, M., "Development of an attenuated interleukin-2-fusion protein that can be activated by tumour-expressed proteases"

y **D2** Wikinson, I. R., Ferrandis. "A ligand-receptor fusión of growth hormone forms a dimer and is a potent long-acting agonist"; afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 8 y 9.

En particular el examinador afirma que el documento **D1** se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 8 y 9 porque divulga una proteína de fusión IL-2/IL-2R que consiste de una secuencia líder IL-2, una secuencia de IL-2 murino, una secuencia PSAsc para clivaje intracelular, una secuencia enlazadora (G4S)₄, una secuencia de dominio extracelular de IL-2R α y opcionalmente, la adición de una etiqueta 6x HIS.

El examinador también afirma que la diferencia consiste en que la proteína de la presente solicitud carece de una secuencia PSAsc para clivaje por proteasas intracelulares, pero que no existe evidencia de un efecto que dicha diferencia le confiera a la invención reclamada.

El examinador además afirma que la construcción de proteínas de fusión de citoquinas, por medio del acople ligando-receptor con una secuencia enlazadora glicina/serina, en ausencia de una secuencia de clivaje, ya había sido divulgada en el documento D2, el cual da a conocer una proteína de fusión ligando-receptor que consiste en la hormona de crecimiento humana unida en su extremo C-terminal con el extremo N-terminal de GHR humana por medio del enlazador (Gly4Ser)₄ (Pág. 1112).

Por lo que el examinador concluye, la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en conseguir una proteína de fusión IL2/IL2R alternativa, habría llevado a cabo la fusión de IL2 y el dominio extracelular de su receptor IL2R como lo divulga el documento D1, en ausencia de la secuencia de clivaje como lo enseña el D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 8 y la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Al respecto, respetuosamente mi representada no está de acuerdo con la anterior observación.

Como mencioné anteriormente presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado.

Adicionalmente, las anteriores reivindicaciones 8 y 9 que con la nueva numeración corresponden a las reivindicaciones 6 y 12 dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1, la cual el examinador ha reconocido como novedosa e inventiva. En particular, las reivindicaciones modificadas 6 y 12 (que correspondían a las anteriores reivindicaciones 8 y 9) incorporan una proteína de fusión, que comprenden un primer polipéptido que comprende IL-2 fusionado dentro del marco de lectura mediante un enlazador, $(G_3S)_3$, esto es, SEQ ID NO:13, con un segundo polipéptido que comprende un dominio extracelular de IL-2R α , que es capaz de unirse a IL-2, en donde la proteína de fusión tiene actividad IL-2. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas 6 y 12 (que corresponden a las reivindicaciones anteriores 8 y 9) son novedosas e inventivas.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO
C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá
T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

Anexos:

- Capítulo descriptivo modificado
- Figura 2B
- Listado de secuencias corregida
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 17 reivindicaciones
- Formulario de modificación
- Recibo de pago por modificación voluntaria
- Pago de examen de patentabilidad.